



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina

Tesis Doctoral

Factores de riesgo y efectos de las
infecciones por *Klebsiella pneumoniae*
resistente a carbapenémicos en
pacientes de cuidados intensivos

Cristina Minguito Parra
Madrid 2015



Factores de riesgo y efectos de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes de cuidados intensivos

Universidad Autónoma de Madrid

Cristina Minguito Parra

2014

A mi madre

"Un viaje de mil millas comienza con el primer paso".



AGRADECIMIENTOS



La mayor parte de los proyectos que uno comienza en esta vida están compuestos de un motor y de un alma. Y creo que el éxito para llevarlo a cabo depende de las habilidades de cada uno y de saberse rodear del material o herramientas necesarios. Con estas palabras de agradecimiento me gustaría ponerle nombre a todos los que han sido el motor, el alma y las herramientas de esta tesis doctoral. Sin cada uno de vosotros este proyecto no se hubiera llevado a cabo y mi agradecimiento siempre será infinito.

En primer lugar, tengo que agradecer a Valentín Cuervas, toda su insistencia en querer hacerme Doctora. Si no hubiese sido por su empecinamiento y perseverancia, por el empeño que ha puesto en hacer de todos sus residentes unos buenos profesionales, en que todos tengamos la tesis, es probable que este proyecto tan bonito hubiera pasado de largo en mi vida. Gracias por los ánimos, por los consejos, por haber confiado en mí y por haberme dado la oportunidad de dedicarme por completo a la tesis durante la época de la beca.

Pero una máquina no funciona sin un motor y el motor que ha hecho posible que este proyecto se lleve a cabo, sin duda, ha sido Ángel Asensio. Muchas gracias Ángel, por enseñarme a hacer un proyecto de investigación, por enseñarme a ser crítica y a buscar más allá de lo obvio, a hacer un trabajo de calidad, por tu paciencia, tus conversaciones y por tu espera, pero sobre todo gracias por los tirones de orejas y por las sonrisas. A ti te debo el haber acabado la tesis.

Gracias a Antonio Ramos, por estar siempre ahí, por animarme y ser ejemplo de constancia y de buen hacer, por regalarme siempre su sonrisa y contagiarme de ese espíritu optimista incansable. También quiero agradecerle los años de residencia, como tutor y como compañero, como ejemplo de humildad, sencillez, de respeto hacia pacientes y compañeros, ejemplo para hacer de mí una mejor médica y una mejor persona. Ha sido un verdadero placer trabajar y aprender a tu lado durante estos años.

Gracias a mis compañeros del hospital Puerta de Hierro, residentes mayores y pequeños, pero en especial a Alberto, Ana y a Laura por que han sido mis infatigables compañeros de camino a lo largo de este bonito viaje. Con ellos he compartido risas, desánimos, han sabido darme la fuerza y estar ahí para escucharme siempre que lo he necesitado. Quiero también agradecer a mis residentes mayores Teresa, Ana Duca, Esther y Manu el haberme enseñado durante estos años y haber estado siempre que les he necesitado.

Gracias a todo mis adjuntos de Puerta de Hierro, de los que tanto he aprendido y que tanto han contribuido a ser lo que soy a día de hoy. Gracias en especial a Miguel, quien gracias a su incansable ejemplo tendrá un hueco siempre en mi memoria.



Gracias a la UCI de Puerta de Hierro, por su trabajo con los microorganismos multirresistentes, por su grandísima profesionalidad y por su gran lado humano.

Gracias a mis padres, quienes siempre se han sacrificado y nunca han escatimado en darme la mejor educación que han podido, con su ejemplo me han enseñado la importancia de ser un buen trabajador y de labrarme un futuro por mi misma. Gracias en especial a mi madre, de la que he aprendido todo en mi vida y a la que algún día me gustaría llegar a parecerme al menos un poquito. Es la persona con mayor fuerza, energía vital y capacidad de amar que he conocido. Gracias mamá por estar siempre ahí, por ser la mejor madre del mundo, por saber qué es lo mejor y qué es lo que me conviene aunque no te escuche y por quererme como me quieres.

Gracias a Lean, Paula, Ale y Natalia mis muy buenos amigos, por aconsejarme, quererme como soy, por saber animarme y saber decirme lo adecuado en cualquier situación y sobretodo por reírse de mis chistes sabiendo lo malos que son, creo que no puedo ser más afortunada.

Gracias a Ana por ser una parte tan importante de mi vida, en ti encontré la hermana que nunca he tenido.

Gracias a Cris y a Sofía, por ser mis guías espirituales. Un barco está seguro en puerto, pero no es eso para lo que fue construido.

Gracias a toda mi familia por soportar horas de estudio, guardias, cancelación de planes familiares y todo siempre con una sonrisa.

Gracias a Margarita por ayudarme con la base de datos y ser siempre tan amable y voluntariosa para solucionarme todas las dudas.

Gracias a mucha más gente que no he nombrado pero que siempre habéis estado ahí para ayudarme y que aunque no escriba vuestro nombre, sabéis que esto también es parte vuestro.



1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	7
2.1 Generalidades.....	8
2.2 Tipos de carbapenemasas.....	11
2.2.1 CLASE A: KPC.....	11
2.2.2 CLASE B: METALO β -Lactamasas (M β Ls).	12
2.2.3 Clase D: OXA 48.	13
2.3 Características de la infección.	14
2.4 Tratamiento.....	19
3. OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo general.....	26
3.2 Objetivos específicos.....	26
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
4.1 Estudio.	29
4.1.1 Metodología del estudio.	29
4.1.2 Criterios de inclusión y de exclusión.....	32
4.1.3 Variables del estudio	33
4.1.4 Definición de la infección.....	44
4.1.5 Grupos de comparación	45
4.2 Análisis estadístico.	47
5. RESULTADOS	49
5.1 Características de los pacientes infectados o colonizados por <i>K. pneumoniae</i>	50
5.1.1 Factores de riesgo de para adquirir KPRC en pacientes infectados/colonizados por <i>K. pneumoniae</i>	57
5.2 Características de los pacientes infectados por <i>K. pneumoniae</i>	65
5.2.1 Factores de riesgo independientes de infección por KPRC.....	74
5.3 Análisis de la mortalidad.	76



5.3.1	Factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por <i>K. pneumoniae</i>	76
5.3.2	Efecto de la infección por KPRC sobre la mortalidad.	82
5.3.3	Factores pronosticos de mortalidad en los pacientes infectados por <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenemas.....	85
5.4	Efectos de la infección por KPRC sobre la estancia hospitalaria y la estancia en UCI	92
5.4.1	Estancia hospitalaria postinfeccion atribuible a la infección por KPRC.	93
5.4.2	Estancia en UCI postinfeccion atribuible a la infección por KPRC.	95
5.5	Efecto del tratamiento empírico inadecuado sobre la mortalidad y sobre la estancia post-infección.	98
6.	DISCUSIÓN	101
6.1	Características epidemiológicas y de evolución clínica de los pacientes infectados por KPRC.....	102
6.2	Factores de riesgo independientes de adquirir KPRC y de desarrollar infección por KPRC.....	106
6.2.1	Factores de riesgo de adquisicion KPRC.....	106
6.2.2	Factores de riesgo de infeccion KPRC	112
6.3	Mortalidad de la infección por KPRC.	121
6.3.1	Mortalidad cruda	121
6.3.2	Mortalidad atribuible.....	125
6.4	Factores predictores de mortalidad de los pacientes infectados por KPRC	128
6.5	Prolongación de la estancia en uci y de la estancia hospitalaria.....	133
6.5.1	Estancia en UCI en pacientes infectados.....	133
6.5.2	Estancia hospitalaria total en pacientes infectados.....	135
6.6	Efectos de la infección: sobre la estancia en UCI y estancia hospitalaria	139
6.6.1	Estancia en UCI atribuible a la infeccion.	140
6.6.2	Estancia hospitalaria atribuible a la infeccion.....	141



6.7	Efectos del tratamiento empírico inadecuado sobre la mortalidad y la estancia postinfección.	144
7.	LIMITACIONES.....	148
8.	CONCLUSIONES	151
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	154



ABREVIATURAS

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

BGN: Bacilos gramnegativos

BLEEs: β -lactamasas de amplio espectro

CA: Catéter arterial

CBP: Carbapenemas

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CV: Complicaciones cardiovasculares

CVC: Catéter venoso central

DM: Diabetes Mellitus

Enf: Enfermedades

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica



EUCAST: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA: U.S. Food and Drug Administration

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

Inf: infecciones

KP: *Klebsiella pneumoniae*

KPSC: *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenemas

KPRC: *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas

MβLs: Metalo β-Lactamasas

NP: Nutrición parenteral

OR: Odds ratio

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

SNG: Sonda nasogástrica



SV: Sonda vesical

TMO: Trasplante de médula ósea

TOS: Trasplante de órgano sólido

Tto: Tratamiento

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UCIM: UCI médica

UCIQ: UCI quirúrgica

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VM: Ventilación mecánica



1. RESUMEN



Introducción. La emergencia de infecciones multirresistentes por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas constituyen un serio problema tanto clínico, por la escasez de tratamientos antibióticos disponibles para este tipo de infecciones, así como epidemiológico por la dificultad del control de los brotes a nivel hospitalario, especialmente en unidades de cuidados intensivos.

Objetivo principal. El objetivo de este estudio es conocer la epidemiología de las infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas en los pacientes de cuidados intensivos.

Objetivos secundarios. Determinar si la infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas (KPRC) se asocia a una mayor mortalidad y cual es la mortalidad atribuible a la infección. Determinar los factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por KPRC. Identificar los factores de riesgo independientes asociados a adquirir, y a infectarse por KPRC. Determinar si la infección por KPRC prolonga la estancia hospitalaria o la estancia en UCI. Determinar si el tratamiento empírico durante las primeras 72 horas de la infección se asocia a una mayor mortalidad y a una



prolongación de la estancia post-infección tanto hospitalaria como en UCI.

Material y métodos. Realizamos un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de 173 pacientes colonizados o infectados por *Klebsiella pneumoniae* ingresados desde el 1 de noviembre del 2008 al 31 de diciembre del 2011 en la UCI médica y en la UCI quirúrgica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Para determinar tanto si la infección por KPRC se asocia a una mayor mortalidad, como los factores pronósticos de mortalidad se comparó al grupo de pacientes con infección por KPRC frente a la de los pacientes infectados por la especie no resistente. Incluimos aquellos potenciales factores de riesgo presentes previamente a la fecha de adquisición de la bacteria. Para identificar los factores de riesgo asociados a adquirir KPRC (tanto a la colonización como a la infección) comparamos al grupo de pacientes infectados o colonizados por KPRC con el grupo de pacientes con infección o colonización por KPSC. Para identificar los factores de riesgo asociados a la infección por KPRC comparamos al grupo de pacientes infectados por KPRC con el grupo de pacientes con infección por KPSC. Para determinar si la infección por KPRC se asociaba a una mayor estancia hospitalaria, o a una mayor estancia en la unidad de cuidados



intensivos, se comparó al grupo de pacientes infectados por KPRC con el grupo de pacientes con infección por KPSC. Para determinar si el tratamiento empírico inadecuado en las primeras 72 horas en los pacientes infectados por KPRC, se asociaba a una mayor estancia hospitalaria, mayor estancia en UCI o diferente mortalidad, se compararon a los pacientes infectados por KPRC según la adecuación del tratamiento empírico recibido.

Resultados. De los 173 pacientes incluidos, 98 pacientes desarrollaron infección por *K. pneumoniae* (52 presentaban infección por KPSC y 46 infección por KPRC). Los otros 75 pacientes solamente se colonizaron por *K. pneumoniae* (27 pacientes por KPSC y 48 por KPRC). La mortalidad cruda intrahospitalaria en los pacientes infectados por KPRC fue del 58,7%. La infección por KPRC se asoció con una mortalidad ajustada 2,5 veces mayor (OR 2,5 IC_{95%} 1,1 - 5,8; p = 0,03) que la de los pacientes infectados por KPSC. La mortalidad atribuible a la infección por KPRC calculada por métodos clínicos fue del 33,3% y por métodos epidemiológicos fue del 60% (IC_{95%} 9 % - 83 %) . Los principales factores pronósticos de mortalidad, ajustados por gravedad y comorbidades fueron la presencia de complicaciones cardiovasculares previas a la aparición de la infección por KPRC (OR 12,64



IC_{95%} 2,14 – 74,73; $p = 0,005$) y el desarrollo de neumonía (OR 9,32 IC_{95%} 1,44 – 60,25; $p = 0,019$). Los principales factores de riesgo extrínsecos, independientes, de adquirir KPRC en la UCI, fueron recibir nutrición parenteral (OR 5,5 IC_{95%} 2,69 – 11,45; $p < 0,001$), traqueotomía (OR 3,45 IC_{95%} 1,71 – 6,94; $p = 0,001$) y haber recibido tratamiento antibiótico previo con quinolonas (OR 3,13 IC_{95%} 1,47 – 6,66; $p = 0,003$), piperacilina/tazobactam (OR 2,08 IC_{95%} 1 – 4,33; $p = 0,049$) y linezolid (OR 2,6 IC_{95%} 1,21 – 5,6; $p = 0,015$). Los principales factores de riesgo extrínsecos, independientes, para infectarse por KPRC fueron recibir nutrición parenteral (OR 6,05 IC_{95%} 2,18 – 16,8; $p = 0,001$), ser sometido a una traqueotomía durante el ingreso (OR 5,2 IC_{95%} 1,97 – 13,77; $p = 0,001$) y el uso previo de quinolonas (OR 5,06 IC_{95%} 1,67 – 15,33; $p = 0,004$), cefalosporinas de tercera generación (OR 4,54 IC_{95%} 1,36 – 25,28; $p = 0,014$) y linezolid (OR 5,18 IC_{95%} 1,73 – 15,49; $p = 0,003$). El tratamiento empírico adecuado a las 72 horas en los pacientes infectados por KPRC no se asoció una menor mortalidad (OR 0,7 IC_{95%} 0,15 – 3,18; $p = 0,643$). La infección por KPRC aumentó la estancia post-infección de los pacientes infectados un promedio de 8 días en la UCI (error estándar 3,9 t 2,09; $p =$



0,039); sin embargo no modificó significativamente la estancia post-infección hospitalaria total.

Conclusiones. El adquirir o infectarse por una KPRC en una unidad de cuidados intensivos, en donde este presente la bacteria multirresistente, depende del uso previo de antibióticos, de la colocación de dispositivos externos y de las complicaciones previas del paciente. Además el tipo de infección, especialmente la neumonía, aumenta la mortalidad en este grupo de pacientes.



2. INTRODUCCIÓN



2.1 GENERALIDADES.

La resistencia a los carbapenémicos de las bacterias gramnegativas y especialmente de las enterobacterias representa actualmente un importante problema sanitario a nivel global. Dentro de estas últimas, cobra una especial importancia *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.

Klebsiella pneumoniae es un miembro de la familia de las Enterobacterias conocido por causar fundamentalmente infecciones urinarias y neumonías, especialmente neumonías nosocomiales con alta tasa de mortalidad (Carpenter 1990). Aparte de las infecciones urinarias y de las neumonías, *Klebsiella pneumoniae* produce infecciones en heridas y tejidos cutáneos, infecciones en dispositivos intravasculares, infecciones de la vía biliar, peritonitis y meningitis. Además, es la segunda causa de bacteriemia por bacilos gramnegativos tras el *Escherichia coli* (Mandell, Douglas and Bennett, Principios y práctica en enfermedades infecciosas 2009). Se trata de un microorganismo implicado fundamentalmente en infecciones intrahospitalarias y que suele afectar a pacientes con múltiples comorbilidades. En las últimas décadas, estos microorganismos junto con



otras especies de gramnegativos se están convirtiendo en los principales causantes de las infecciones nosocomiales o asociadas a la atención sanitaria (Schaberg 1991). Muchos factores, incluyendo el uso inapropiado de los antibióticos, la migración o la importación de productos alimentarios, han sido responsables de diseminar muchos de estos microorganismos multirresistentes más allá de sus países de origen (Adler 2011, Rogers 2011). Es característico de las infecciones por bacterias multirresistentes que ocurran en pacientes que están gravemente enfermos, inmunocomprometidos o pacientes que están hospitalizados durante largos períodos de tiempo, especialmente en unidades de cuidados intensivos. El espectro de infecciones que producen es amplio y varía, pudiendo originar infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias, bacteriemias, infecciones abdominales o infecciones de la herida quirúrgica entre otras (Podschun 1998).

En la década de los 70 se comenzaron a describir las primeras resistencias a betalactámicos en bacterias gramnegativas (Greenwood 1975). A través de los años se descubrieron nuevos mecanismos de resistencias y se clasificaron en varias clases o categorías. Los más frecuentes fueron la



producción de beta-lactamasas (β -lactamasas) de clase A, que fueron denominadas como β -lactamasas de amplio espectro (BLEEs) y las de clase C, como cefaloporinasas, que inactivaban las cefalosporinas de espectro extendido (Jacoby 2005). Estas resistencias se trasmitían a través de plásmidos entre bacterias, que conferían resistencia no solo a determinados betalactámicos sino también a otros antibióticos como aminoglucósidos, trimetoprim, sulfonamidas, tetraciclinas y en especial a las quinolonas. Esto llevó a las carbapenemas a ser la opción terapéutica más adecuada en estos casos. El aumento del uso de las carbapenemas para tratar estas cepas resistentes llevó a la aparición de nuevas cepas de *K. pneumoniae* productoras de β -lactamasas capaces de hidrolizar a estos antibióticos (cepas productoras de carbapenemasas) (Nordmann 2012), dejando a la comunidad médica con menos opciones terapéuticas para combatir esta infección. Actualmente, *K. pneumoniae* se ha convertido en el principal reservorio de plásmidos transmisibles de genes *bla*, que son los que codifican las enzimas carbapenemasas. La diseminación mundial de estas cepas resistentes ha alcanzado en estos últimos años proporciones epidémicas en muchas áreas del mundo, como en los países del sur de Europa, en norte



América, en la India y en el lejano oriente (Cornaglia 2011).

2.2 TIPOS DE CARBAPENEMASAS.

Las carbapenemasas constituyen un grupo heterogéneo de enzimas que se divide en función de su tipificación molecular en tres grupos fundamentales, las de clase A, B y D. (Tabla 1).

2.2.1 CLASE A: KPC.

Las carbapenemasas de clase A son serin β lactamasas que comparten una estructura funcional común con otras β -lactamasas como son TEM, SHV y CTX-M, sin embargo, es la disposición del sitio activo de la enzima lo que permite la hidrólisis del antibiótico. Como otras β -lactamasas, las KPC pueden hidrolizar penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas y aztreonam. Aunque las KPC son levemente susceptibles a los inhibidores que se asocian a las penicilinas (parcial al ácido clavulánico y mejor con tazobactam) (Navarro 2011), la gran mayoría de las KPC no se afectan por estos fármacos, lo que se traduce en una resistencia casi completa a todos los β -



lactámicos. Hay seis subtipos descritos, aunque parece que el KPC-1 y KPC-2 son iguales.

La transmisión de los genes bla_{KPC} se produce a través de plásmidos que facilitan su rápida diseminación. Estos genes siempre se asocian a los mismo segmentos de un mismo trasposón (Tn4401). La mayoría de las KPC pertenecen a un tipo molecular (secuencia ST 258) que fue detectado por primera vez en los hospitales de Nueva York en el año 2000 y se diseminó rápidamente por los estados adyacentes (Bradford 2004). En Estados Unidos es el principal mecanismo de transmisión, aunque posteriormente se detectaron casos en Israel, Latinoamérica, Grecia y China (Nordmann 2009). En España, la aparición de KPC no está ligada a dicho clon (Navarro 2011).

2.2.2 CLASE B: METALO B-LACTAMASAS (MBLS).

Se distinguen filogenéticamente de las enzimas de clase A, C y D porque poseen un catión divalente, normalmente de zinc, en el sitio activo del enzima que es esencial para la hidrólisis del anillo β -lactámico. Los tipos de MBLS son VIM, IMP y NDM son capaces de hidrolizar todos los β -



lactámicos excepto los monobactámicos (aztreonam) y no se inhiben por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam (Navarro 2011). La primera MβLs detectada, del tipo IMP, fue en Japón. Las VIM son más típicas de la cuenca del mediterráneo (Cornaglia 2011) y las NDM han sido las últimas moléculas descritas cuyo origen parece provenir de la India (Kumarasamy 2010).

2.2.3 CLASE D: OXA 48.

Las moléculas OXA-48 hidrolizan de manera eficiente las penicilinas y las cefalosporinas de primera y segunda generación pero son inactivas frente a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Son escasamente inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam (Navarro 2011). Se transmiten también a través de plásmidos. El primer país en donde se aislaron fue en Turquía en 2001 (Carrër 2008).



Tabla 1. Principales carbapenemasas encontradas en cepas aisladas de *K. pneumoniae*.

Principales carbapenemasas encontradas en cepas aisladas de <i>K. pneumoniae</i> .		
Clase molecular	Tipo de carbapenemasas	Variantes más representativas.
A	KPC	KPC-2, -3, -4
B	VIM	VIM-1, -2, -4, -5, -6
	IMP	IMP-1, -3, -4, -6, -8
	NDM	NDM-1, -4, -5, -6
D	OXA	OXA-48, -163, -181

2.3 CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN.

Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas es fundamentalmente un microorganismo nosocomial, que con frecuencia origina brotes hospitalarios, lo que determina su importancia epidemiológica, de ahí la importancia de su control. La principal vía de transmisión es a través del contacto con las manos del personal sanitario, al igual que otras



bacterias resistentes. La colonización ocurre principalmente en el tracto digestivo, aunque otros lugares como la nasofaringe, el tracto respiratorio y el tracto urinario también han sido descritos (Podschun 1998). Una vez que el paciente está colonizado, puede ser portador durante largos periodos de tiempo (desde unas semanas hasta meses), constituyendo un importante fuente de reservorio. Sin embargo, el reservorio humano no es el único reservorio ya que también puede encontrarse transitoriamente en el ambiente inanimado que rodea a los pacientes infectados o colonizados. Esta contaminación medioambiental es probablemente menos relevante para enterobacterias que para otros bacilos gramnegativos no fermentadores tales como *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa*.

Se han identificado numerosos factores de riesgo de colonización por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, estos incluyen la exposición previa a antibióticos, especialmente el uso de fluoroquinolonas, antecedentes personales de cáncer, presencia de comorbilidades previas, procedimientos quirúrgicos no invasivos, prolongación de la estancia hospitalaria, estancia en la unidad de cuidados intensivos o en la unidad de recuperación quirúrgica, compartir habitación con un portador y el uso de



pañales (Akova 2012, Schwaber 2008).

La tasa de infección intrahospitalaria en pacientes colonizados varía de unos estudios a otros entre un 10-30% (Borer 2012, Schechner, 2012).

Aunque prácticamente pueden infectar cualquier tejido, los cuadros sépticos más frecuentes entre los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos son la neumonía y la bacteriemia. Se han descrito numerosos factores de riesgo para desarrollar infección tanto para los pacientes previamente colonizados como para el resto de la población hospitalizada. La identificación de la importancia de cada uno de ellos es compleja puesto que provienen de estudios con poblaciones y diseños muy diferentes, y frecuentemente con un tamaño muestral insuficiente.

Sólo algunos de los estudios publicados se han centrado en la población de las unidades de cuidados intensivos y, en ocasiones, no realizan ajustes por la gravedad del paciente u otros factores, por lo que no es infrecuente que algunos estudios estén sujetos a estos sesgos. La mayor parte de ellos usan la escala de gravedad APACHE (Acute Physiology and Chronic Health



Evaluation) en el momento del ingreso. Sin embargo, y dado que la gravedad del paciente en atención intensiva varía a lo largo de la hospitalización, no hemos encontrado ninguno que ajuste por esta escala en las 24-72 h previas a la infección, que sería el momento idóneo para su medición (Thom 2008, Sunenshine 2007). Una gran variedad de factores de riesgo se han asociado a la infección por KPRC que incluyen la edad avanzada, las enfermedades de base con alta puntuación en el APACHE II, ventilación mecánica, trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, estancia hospitalaria prolongada, estancia en UCI y exposición previa a antibióticos (carbapenemas, quinolonas, combinaciones de β -lactámico con un inhibidor, cefalosporinas y glicopéptidos) (Wu 2011, Daikos 2010, Patel 2008, Nguyen 2010). Asimismo, existe un solapamiento entre muchos de los factores implicados en la adquisición de la bacteria (colonización) y los implicados en el desarrollo de la infección.

La mortalidad suele estar aumentada en las infecciones causadas por organismos multirresistentes. En el estudio de Patel (Patel 2008) se observó que la infección por KPRC era un factor independiente predictor de la mortalidad y que los pacientes tenían tres veces mas riesgo de morir



respecto a los que estaban infectados por la cepa no resistente. La mortalidad atribuible a infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenemasas se encuentra de manera global en torno a 17% y el 58%. (Navarro-San Fco 2012, Deba-Rihani 2012, Moulodi 2011, Zarkout 2011, Souli 2010, Daikos 2009, Borer 2009, Patel 2008). Diversos factores de riesgo se han asociado a la mortalidad como son la edad avanzada, la gravedad de la enfermedad subyacente, presencia de cáncer, ventilación mecánica, trasplante de órgano sólido, shock séptico o sepsis severa, resistencia a las carbapenemas, terapia antibiótica inadecuada, duración corta de la terapia antibiótica correcta o la falta de erradicación de la bacteria a los siete días (Souli 2010, Nguyen 2010, Daikos 2009, Mathers 2009, Patel 2008, Schwaber 2008).

En la literatura científica apenas existen estudios que analicen la influencia que tiene esta bacteria sobre la estancia hospitalaria, o la estancia en la unidad de cuidados intensivo. Muchos incluyen algunas de estas variables como factores de riesgo de la infección pero ninguno ajusta por gravedad y analizan su impacto.



Debido a la dificultad para el tratamiento y la alta mortalidad que producen las infecciones por estas bacterias, se recomienda realizar el cribado de enterobacterias resistentes a carbapenemas para detectar cuanto antes los casos en pacientes colonizados e implementar las medidas adecuadas para limitar la transmisión. Y esto se hace a través de la toma de exudados rectales fundamentalmente. La detección de una concentración mínima inhibitoria entre 2-4 Ug/ml para carbapenemas, la falta de sensibilidad por el ertapenem o el test modificado de Hogde son test de cribado probados con una sensibilidad razonable para detectar cepas productoras de carbapenemasas.

2.4 TRATAMIENTO.

El tratamiento de estas infecciones debe de ser individualizado y en el que se debe de valorar la sensibilidad de la bacteria a fármacos, el lugar de la infección y la gravedad del paciente.

Las opciones terapéuticas con las que contamos para tratar la infección son limitadas. Los agentes bacterianos más activos frente a *Klebsiella*



pneumoniae productora tanto de KPC como de MBL son la colistina y la tigeciclina Sin embargo, se está observando que las resistencias tanto para la colistina como para la tigeciclina están aumentando (Livermore 2011). En algunos estudios se ha puesto de manifiesto que la eficacia de la colistina en monoterapia es inferior respecto a otros antibióticos, lo cual sorprende, dado que es uno de los fármacos principales en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias productoras de carbapenemasas, sin embargo se observó que esta falta de eficacia estaba asociada a dosis subóptimas de antibiótico (Falagas 2010). Las dosis de colistina no eran capaces de alcanzar una concentración en plasma suficiente para tener actividad contra la bacteria, por ello recomendaban administrar una dosis inicial de carga y continuar el tratamiento con una dosis de mantenimiento adecuada. (Daikos 2010). La preocupación actual se centra en la aparición de resistencias a este fármaco (Kontopoulou 2011, Bogdanovich 2011).

En relación al uso de tigeciclina, se sabe que tiene actividad in vitro en monoterapia y las terapias combinadas han demostrado éxito. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que la FDA alertó que para el tratamiento de infecciones graves como por ejemplo, bacteriemias o la neumonía asociada a



ventilación mecánica, la tigeciclina se asocia a aumento de la mortalidad (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>).

Entre los aminoglucósidos, la gentamicina ha mantenido cierta actividad in vitro contra las cepas productoras de KPC y VIM (aunque la mayoría de las cepas productoras de NDM son resistentes a todos los aminoglucósidos). No se recomienda en general su uso en monoterapia, si en terapia combinada si la bacteria es sensible, aunque se trata de fármacos que hay que vigilar de manera estrecha debido a su toxicidad.

Respecto a los carbapenemas, la mayoría tienen unas concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) elevadas, pero algunas cepas tienen baja CMIs a pesar de la producción de carbapenemasas. Es por ello que las clasificaciones tanto del EUCAST como del CLSI redujeron los puntos de corte para poder clasificarlos como microorganismos resistentes (Homback 2013).

Otros fármacos como la fosfomicina cuenta con una experiencia más limitada, parece que tiene efectividad in vitro aunque el fármaco es conocido por su facilidad para generar resistencias (Falagas 2008). Se debe considerar



como parte de la terapia combinada.

Existe controversia acerca de los regímenes antibióticos respecto al uso de los mismos en monoterapia o combinados aunque en la mayoría de ellos se ha visto que el tratamiento combinado es el que obtiene menor mortalidad (Qureshi 2012, Zarkotou 2011, Tumbarello 2007). Asimismo, dentro del tratamiento combinado parece ser que regímenes que incluyan carbapenemas pueden ser más eficaces que aquellos que no los incluyen (Tumbarello 2007), aunque estas conclusiones han sido estimadas de estudios descriptivos en donde no han incluido grupos de control .

Se sabe que el inicio inadecuado de un tratamiento antibiótico en infecciones graves aumenta la morbilidad y mortalidad (Kumar 2009, Tumbarello 2007). Lo que llama la atención en múltiples estudios de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente es que el inicio de un tratamiento inadecuado, refiriéndose por tal, al uso de antibióticos que no tienen sensibilidad contra la bacteria resistente, no siempre se asociaba con fracaso terapéutico (Akova 2012). Asimismo, no hay estudios que analicen el impacto de este sobre la prolongación de la estancia hospitalaria o la



prolongación de la estancia en la unidad de cuidados intensivos.

Como resumen del tratamiento, las últimas guías del 2014 de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomiendan que en infecciones invasivas o graves se use terapia combinada. En infecciones de menor gravedad, infecciones del tracto urinario con fármacos activos disponibles y en pacientes con infecciones moderadas pero en los que se realice un temprano y adecuado control de la infección y para los que se tenga fármacos activos disponibles, se use monoterapia. Monoterapia con un carbapenémico no se recomienda en infecciones graves pero se podría considerar en infecciones leves o moderadas si el foco esta controlado y la bacteria presenta CMI ≤ 8 mg/L (ej. Sepsis de origen urinario sin obstrucción del tracto urinario o sin datos de shock séptico o sepsis grave). En pacientes con terapia combinada, se recomienda regímenes que comprendan una carbapenema junto con uno o dos fármacos activos (colistina, tigeciclina, aminoglucósido o fosfomicina) si la CMI de la carbapenema es ≤ 8 mg/L. Cuando la CMI es mayor no hay muchos datos acerca de la efectividad de las carbapenemas pero si ocurre, recomiendan no administrarlos y en su lugar usar al menos dos fármacos con actividad frente



a la bacteria resistente según antibiograma (colistina, tigeciclina, aminoglucósido o fosfomicina).



3. OBJETIVOS



3.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer la epidemiología de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas en los pacientes de cuidados intensivos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar si la infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas se asocia a una mayor mortalidad.
2. Determinar la mortalidad atribuible a la resistencia a carbapenemas en los pacientes fallecidos por infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas
3. Determinar los factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por KPRC.
4. Identificar los factores de riesgo independientes asociados a adquirir KPRC (tanto a la colonización como a la infección por KPRC).



5. Identificar los factores de riesgo independientes de infectarse por KPRC.
6. Conocer la evolución clínica de los pacientes infectados por KPRC.
7. Determinar si la infección por KPRC prolonga la estancia hospitalaria o la estancia en UCI.
8. Determinar si el tratamiento empírico durante las primeras 72 horas de la infección se asocia a una mayor mortalidad y a una prolongación de la estancia post-infección tanto hospitalaria como en UCI.



4. MATERIAL Y MÉTODOS



4.1 ESTUDIO.

4.1.1 METODOLOGIA DEL ESTUDIO.

Realizamos un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de 173 pacientes colonizados o infectados por *Klebsiella pneumoniae* ingresados desde el 1 de noviembre del 2008 al 31 de diciembre del 2011 en la UCI médica (UCIM) y en la UCI quirúrgica (UCIQ) del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Se trata de un hospital terciario que cuenta con 613 camas de hospitalización y 52 camas de cuidados intensivos. Los principales motivos de ingreso en la UCIM fueron cuadros sépticos infecciosos (neumonías graves, meningitis complicadas...), insuficiencias respiratorias que precisaron ventilación mecánica invasiva o no invasiva, pancreatitis complicadas, complicaciones vasculares en el sistema nervioso central (como hemorragias intracraneales, subaracnoideas...), patología cardíaca (infartos, shock cardiogénico...) entre otras. El principal motivo de ingreso en la UCIQ fueron cirugías de todo tipo tanto programadas como de urgencia, así como trasplantes de órgano sólido, fundamentalmente de



hígado, pulmón y corazón. En la UCIQ ingresan alrededor de 1300 (1341) pacientes al año con un promedio de 5630 (5639) estancias al año, y en la UCIM este promedio de es 640 (649) ingresos al año y 5260 estancias al año.

De cada paciente, se recogieron los datos clínicos y demográficos, retrospectivamente, mediante su historia clínica informatizada a través de los programas informáticos Selene y PICIS.

Se incluyeron la edad, el sexo, las fechas de ingreso, de alta y de inicio de la infección o colonización por KPRC, la localización de la infección (bacteriemia, infecciones por catéter, infecciones respiratorias – neumonías y otras infecciones no neumónicas del tracto respiratorio inferior—, infecciones urinarias, infecciones abdominales y otras, que incluían infecciones del SNC como meningitis o infecciones de partes blandas como celulitis), el servicio de ingreso (UCIM, UCIQ o ambas) y el fallecimiento o alta del paciente. Se anotó la información referente a los potenciales factores de riesgo: condiciones médicas subyacentes, cuando así constaba en la historia clínica, incluyendo enfermedad cardiovascular y dentro de esta se analizaron los



casos con hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular, insuficiencia cardiaca, arritmias; EPOC, diabetes mellitus, insuficiencia renal, neoplasia, inmunosupresión, hepatopatía crónica, enfermedades hematológicas, neurológicas y antecedentes quirúrgicos. Se tomó en cuenta si el motivo de ingreso obedecía a causas quirúrgicas, trasplantes de órganos o a otras causas (sepsis, pancreatitis complicadas, hemorragias intracraneales....). Se valoró el uso de procedimientos invasivos y el número de días sometidos a cada uno de ellos (ventilación mecánica, cateterización venosa central, catéter arterial, colocación tanto de sonda vesical como de sonda nasogástrica, nutrición parenteral y traqueotomía) previo a la infección así como el tipo y duración del tratamiento antimicrobiano recibido. Tanto los procedimientos invasivos como los antimicrobianos recibidos fueron recogidos desde el ingreso del paciente en el hospital, siempre en los 30 días previos al ingreso del paciente en la UCI. Asimismo, se recogió la información de los valores al ingreso del índice de Charlson y el índice APACHE II. Y para ajustar por gravedad, obtuvimos el valor del APACHE II 48 horas antes de la infección. Se analizaron los fármacos antibióticos que se dieron para tratar la infección así como el número de días y se valoró si el



inicio del tratamiento empírico antibiótico fue o no adecuado en las primeras 72 horas desde el inicio de la infección, comprobando si la terapia empírica inicial coincidía con la sensibilidad del antibiograma.

Para el estudio de los factores extrínsecos se consideró el tiempo de exposición desde que ingresaron en el hospital o la UCI hasta la fecha de infección o colonización. En el caso de una hospitalización en planta previa al ingreso en UCIM/UCIQ, se tuvo en cuenta únicamente los 30 días previos.

4.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.

Desde Noviembre del 2008 hasta Enero de 2012 se incluyeron todos los pacientes en cuyas muestras clínicas se hubiera aislado *K. pneumoniae*. En aquellos pacientes en los que se aislaran más de una muestra biológica se contaban una única vez. Así mismo, se realizaron mediante torundas rectales, cultivos de vigilancia activa semanales a todos los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos para identificar a aquellos pacientes portadores de *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación, con BLEE o resistentes a antibióticos carbapenémicos.



Para los diferentes objetivos identificamos a los siguientes subgrupos:

- Pacientes infectados por KPRC: con infección clínica por KPRC.
- Pacientes infectados por KPSC: con infección clínica por KPSC, y que nunca hubieran tenido muestras positivas para KPRC.
- Pacientes colonizados por KPRC: con muestras clínicas o de vigilancia positivas para KPRC pero que no llegaron a desarrollar infección por KPRC.
- Pacientes colonizados por KPSC: con muestras clínicas o de vigilancia positivas para KPSC, que nunca hubieran tenido muestras para KPRC, pero que no llegaron a desarrollar infección por KPSC.

4.1.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

4.1.3.1 DATOS GENERALES

- **Edad**
- **Sexo:** hombre o mujer.



- **Fechas de ingreso y de alta hospitalaria**

- **Fechas de ingreso y de alta de UCI**

- **Servicio de ingreso:**

UCIM

UCIQ

- **Motivo de ingreso:**

Quirúrgico

Trasplante

Otros

- **Ingreso previo en los últimos tres meses**

No



Urgencias

Hospitalización

UCI

- **Infección por KPRC** (SI/NO)
- **Colonización por KPRC** (SI/NO)
- **Colonización previa** (SI/NO)
- **Localización de la infección:**

Bacteriemia

Infecciones por catéter

Infecciones respiratorias (neumonías y otras infecciones de vías respiratorias)

Infecciones urinarias



Infecciones abdominales

Otras, que incluían infecciones del SNC como meningitis o infecciones de partes blandas como celulitis.

- **Tratamiento empírico inadecuado:** valoramos si el inicio del tratamiento antibiótico empírico en las primeras 72 horas al desarrollo de la infección fue o no el acertado (adecuado o inadecuado) según sensibilidad del antibiograma para la bacteria a tratar (sensible o resistente).
- **Fallecimiento relacionado con la infección:** como muerte con persistencia de signos y síntomas de infección por KPRC en el momento del fallecimiento, o como muerte ocurrida dentro de los 14 días después del diagnóstico de infección sin existencia de otra causa obvia.
- **Relación con el exitus:**

Causal



Contribuyente

Ninguna

- **Índice de Charlson:** en el ingreso.
- **Índice de APACHE II:** en el ingreso y a las 48 horas previas a la infección.

4.1.3.2 FACTORES DE CARÁCTER INTRÍNSECO.

- **Enfermedad cardiovascular:**

Hipertensión arterial. Cuando constara en la historia clínica.

Cardiopatía isquémica : SCACEST, SCASEST, angina estable, angina inestable...

Cardiopatía valvular: estenosis o insuficiencia aórtica, mitral, tricuspídea o pulmonar.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC): cuando constara en la historia



clínica y miocardiopatías.

Otras: como cualquier tipo de arritmias (fibrilación auricular, flúter auricular, síndrome de Brugada...), aneurisma de aorta, endocarditis...

- **Enfermedades respiratorias:**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): cuando constara en la historia clínica.

Asma: cuando constara en la historia clínica.

Otras: fibrosis quística, neumopatías intersticiales.

- **Diabetes mellitus (DM).** Cuando así constaba en la historia clínica o si se observaron glucemias iguales o superiores a 145 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que puedan producir aumentos en la glucemia. En los enfermos sometidos a este tratamiento se considerarán niveles iguales o superiores a 200 mg/dl.

- **Neoplasia.** Diagnosticada en el curso de los últimos 5 años.



- **Insuficiencia renal.** Concentración de creatinina sérica superior a 1,7 mg/dl en la analítica de ingreso o cuando conste en la historia clínica.
- **Antecedentes de trasplante:** tanto de órgano sólido como de órganos hematopoyéticos.
- **Hepatopatía:** hepatopatía crónica por VHB, VHC, alcoholismo, cirrosis biliar primaria...
- **Enfermedades hematológicas:** Cuando constara en la historia clínica.
- **Enfermedades autoinmunes:** Cuando constara en la historia clínica.
- **Enfermedades neurológicas:** Cuando constara en la historia clínica.
- **Tratamiento inmunosupresor:** recibir terapia inmunosupresora, radioterapia, citostáticos, quimioterapia antineoplásica, corticoides.
- **Antecedentes quirúrgicos:** Cuando constara en la historia clínica.



4.1.3.3 FACTORES DE CARÁCTER EXTRÍNSECO.

- **Complicaciones en los 30 días antes del cultivo positivo:**

Complicaciones cardiovasculares: Shock cardiogénico, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, edema agudo de pulmón, arritmias, taponamiento cardiaco...

Complicaciones respiratorias: no infecciosas, dado que estas están incluidas en complicaciones infecciosas. Necesidad de intubación orotraqueal, distrés respiratorio, neumopatías...

Complicaciones renales: fracaso renal agudo, necesidad de diálisis, alteraciones metabólicas...

Complicaciones hepáticas: fracaso hepático, hepatitis agudas, descompensación de hepatopatías crónicas...

Complicaciones hematológicas: coagulopatía, pancitopenia, procesos linfoproliferativos...



Complicaciones neurológicas: accidente isquémicos vasculares, hemorragias intracraneales, coma, crisis comiciales...

Complicaciones quirúrgicas: necesidad de reintervención o exposición a un procedimiento quirúrgico durante la hospitalización...

Complicaciones infecciosas: infección por cualquier otro organismo (bacteriemia primaria, infección de catéter, infección respiratoria de todos los tipos, infección abdominal, infección urinaria, otros focos).

- **Procedimientos invasivos (durante su estancia en UCI):**

Ventilación mecánica (VM): intubación orotraqueal y conexión a un respirador.

Cateterización venosa central (CVC): presencia de catéter vascular venoso central, colocado vía yugular, subclavia o femoral.

Catéter arterial (CA): presencia de catéter vascular arterial.

Sonda vesical (SV): paciente portador de sonda urinaria en el momento del



estudio.

Sonda nasogástrica (SNG): paciente portador de una sonda nasogástrica para su alimentación o tratamiento.

Nutrición parenteral (NP): alimentación a través de un catéter endovenoso.

Traqueotomía: enfermo con traqueotomía abierta independientemente del momento de su realización, en la UCI.

- **Otros procedimientos terapéuticos:**

Trasfusiones: haber recibido la transfusión de algún hemoderivado durante el ingreso en UCI.

Tratamiento inmunosupresor: haber recibido algún tratamiento inmunosupresor durante el ingreso en UCI (radioterapia, citostáticos, quimioterapia antineoplásica, corticoides).

Diálisis: cualquier tipo de técnica de diálisis durante su estancia en UCI.



4.1.3.4 VARIABLES DE RESULTADO

Mortalidad: muerte ocurrida durante la hospitalización.

Contribución de la infección a la mortalidad: distinguimos entre causa, cuando se estableció que la infección estaba directamente relacionada con el fallecimiento del paciente, y contribuyente a la mortalidad cuando además de la infección, existían otros factores que contribuyeron a la muerte, no siendo la infección por KPRC la causa fundamental.

Estancia hospitalaria total: periodo comprendido desde el ingreso en el hospital hasta su alta/fallecimiento.

Estancia en UCI total: periodo comprendido desde el ingreso en la unidad de cuidados intensivos médica o quirúrgica hasta su alta/fallecimiento de la misma unidad.

Estancia hospitalaria hasta la adquisición de *K. pneumoniae*: periodo comprendido desde la fecha de ingreso hospitalario, hasta la fecha del primer cultivo positivo para *K. pneumoniae*.



Estancia en UCI hasta la adquisición de *K. pneumoniae*: periodo comprendido desde la fecha de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, hasta la fecha del primer cultivo positivo para *K. pneumoniae*.

Estancia hospitalaria atribuible a la infección: periodo comprendido desde la fecha de la infección hasta el alta hospitalaria/fallecimiento.

Estancia en UCI atribuible a la infección: periodo comprendido desde la fecha de la infección hasta el alta/fallecimiento en la unidad de cuidados intensivos.

4.1.4 DEFINICION DE INFECCIÓN

Infección: pacientes con infección según los criterios del CDC/NHSN (Horan 2008).

Colonización: pacientes con muestras clínicas o de vigilancia positivas *Klebsiella pneumoniae* pero que no llegaron a desarrollar infección clínica.

KPRC: *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos (criterios del



trabajo publicado)

KPSC: *Klebsiella pneumoniae* sin criterios de resistencia a carbapenémicos.

Se consideró la fecha de colonización como la fecha en la que apareció la primera muestra positiva para *Klebsiella*. La fecha de infección se correspondía con la fecha de inicio de los síntomas.

El Servicio de Microbiología del Hospital de Puerta de Hierro, utilizó durante el periodo del estudio, los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para determinar la sensibilidad antibiótica de las cepas estudiadas (CLSI 2006).

4.1.5 GRUPOS DE COMPARACIÓN

Para determinar tanto si la infección por KPRC se asocia a una mayor mortalidad, como los factores pronósticos de mortalidad se comparó la cohorte de los pacientes con infección por KPRC frente a la de los pacientes infectados por la especie no resistente. Incluimos aquellos potenciales factores de riesgo presentes previamente a la fecha de adquisición de la



bacteria.

Para identificar los factores de riesgo asociados a adquirir KPRC (tanto a la colonización como a la infección) comparamos al grupo de pacientes infectados o colonizados por KPRC con el grupo de pacientes con infección o colonización por KPSC. Incluimos aquellos potenciales factores de riesgo presentes hasta la fecha de adquisición de la bacteria.

Para identificar los factores de riesgo asociados a la infección por KPRC comparamos al grupo de pacientes infectados por KPRC con el grupo de pacientes con infección por KPSC. Incluimos aquellos potenciales factores de riesgo presentes hasta la fecha de infección por *Klebsiella pneumoniae*.

Para determinar si la infección por KPRC se asociaba a una mayor estancia hospitalaria, o a una mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos, se comparó al grupo de pacientes infectados por KPRC con el grupo de pacientes con infección por KPSC.

Para determinar si el tratamiento empírico inadecuado en las primeras 72 horas en los pacientes infectados por KPRC, se asociaba a una mayor



estancia hospitalaria, mayor estancia en UCI o diferente mortalidad, se compararon a los pacientes infectados por KPRC según la adecuación del tratamiento empírico recibido.

4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la descripción de la cohorte general se calculó la frecuencia expresada en tanto por ciento. Para establecer asociaciones entre las diferentes cohortes de los pacientes y las variables cualitativas, se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fischer si alguno de los valores esperados era menor de 5. Se estimó la magnitud de las asociaciones mediante la Odds Ratio (OR) y sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

Para la identificación tanto de los principales factores de riesgo para la adquisición de la bacteria, para infectarse por ella y para la mortalidad se desarrollaron modelos de regresión logística multivariante. Estos modelos se desarrollaron escalonadamente. En un primer paso se desarrolló un análisis univariante para cada uno de los potenciales factores de riesgo.



Posteriormente se desarrolló un modelo logístico para cada uno de los grupos. Se calcularon los Odds Ratio (OR) de asociación así como su intervalo de confianza (IC) al 95%.

La mortalidad atribuible se estimó tanto por criterios médicos como por métodos epidemiológicos mediante el cálculo de la Fracción etiológica a partir del OR ajustado.

Para estimar el efecto de la infección o del tratamiento empírico inadecuado sobre la duración de las estancias se realizaron modelos de regresión lineal múltiple, ajustados por potenciales factores de confusión y con transformación logarítmica en el caso de no cumplir criterios de homogeneidad de varianzas.



5. RESULTADOS



5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INFECTADOS O COLONIZADOS POR *K. PNEUMONIAE*.

Durante el periodo comprendido entre noviembre del 2008 hasta el 31 de diciembre del 2011 identificamos 173 pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae* en las unidades de cuidados intensivos de adultos del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

La edad media de los pacientes fue de 62 años, con unos valores que comprendían desde los 15 años hasta los 97 años (Tabla 2). Un 62,4 % (108) de los pacientes eran varones y el 37,5 % (65) eran mujeres. La mayor parte de los pacientes (52,6 %) estuvieron ingresados en la unidad de cuidados críticos quirúrgicos (UCIQ), 39,3 % en la unidad de cuidados intensivos médicos (UCIM) y 8,1 % de ellos estuvieron ingresados en ambas unidades durante su hospitalización. El principal motivo de ingreso en la UCIs fueron el seguimiento postoperatorio inmediato (13,3 % por trasplante de órgano sólido y 47,4 % por otros procedimientos quirúrgicos) y 39,3 % por otras causas (sepsis, pancreatitis, hemorragias intracraneales...). Una proporción importante de estos pacientes no había tenido un ingreso previo



(65,3 %) en los últimos tres meses.

Del total de pacientes, 45,7 % presentaron infección o colonización por KPSC frente a un 54,3 % que lo fueron por KPRC. El 56,6 % de los pacientes presentaron infección clínica y el resto colonización. La puntuación media del índice de Charlson y el APACHE II en el momento del ingreso fue de 3,3 y 19,3 respectivamente. La mortalidad global de esta cohorte de pacientes con *K. pneumoniae* fue de 42,8 % (Tabla 2).

Casi un 60 % de los pacientes presentaba algún antecedente personal cardiovascular, siendo el más frecuente la hipertensión arterial (46,2 %). 22,5 % de los pacientes mostraban alguna enfermedad respiratoria, 15 % estaban diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2, un 25,4 % tenían antecedentes de un tumor en los últimos 5 años, un 10,4 % de los pacientes presentaban insuficiencia renal crónica, seis pacientes habían sido sometidos a un trasplante previamente, cuatro de ellos de órgano sólido y dos de ellos de medula ósea. El antecedente de haber sido sometido a una cirugía previas estaba presente en el 38,7 % de los pacientes (Tabla 3).



Tabla 2. Características generales de los pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae*.

	N=173 n (%)
Edad, media (DE)	62,09 (16,5)
Sexo	
Varón	108 (62,4)
Mujer	65 (37,5)
Hospitalización en UCI	
UCIM	68 (39,3)
UCIQ	91 (52,6)
Ambas	14 (8,1)
Motivo de ingreso	
Quirúrgico	82 (47,4)
Trasplante	23 (13,3)
Otros	68 (39,3)
Ingreso previo 3 últimos meses	
No	113 (65,3)
Urgencias	32 (18,5)
Hospitalización	13 (7,5)
UCI/Recu	15 (8,7)
KPSC	79 (45,7)
KPRC	94 (54,3)
Colonizados	75 (43,3)
Infectados	98 (56,6)
Colonización previa	30 (17,3)
Exitus	74 (42,8)
APACHE II al ingreso, media (DE)	19,3 (8,9)
Índice de Charlson, media (DE)	3,27 (4,2)



Tabla 3. Comorbilidades de los pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae*.

Comorbilidades	N=173 n (%)
Enfermedad cardiovascular	103 (59,5)
HTA	80 (46,2)
Cardiopatía isquémica	27 (15,6)
Cardiopatía valvular	38 (22)
Insuficiencia cardiaca	21 (12,1)
Otras enfermedades cardiovasculares	34 (19,7)
Enfermedades pulmonares	39 (22,5)
EPOC	19 (11)
Asma	4 (2,3)
Otras	19 (11)
Diabetes Mellitus,	26 (15)
Tumores malignos	44 (25,4)
Trasplante	
TOS	4 (2,3)
TMO	2 (1,2)
Enfermedad renal	19 (11)
Insuficiencia renal crónica	18 (10,4)
Enfermedad hepáticas	13 (7,5)
Enfermedades hematológicas	10 (5,8)
Enfermedades autoinmunes	8 (4,6)
Enfermedades neurológicas	30 (17,3)
Tratamiento inmunosupresor	27 (15,6)
Antecedentes quirúrgicos	67 (38,7)

Respecto a las complicaciones clínicas aparecidas antes de presentar algún cultivo positivo para *K. pneumoniae*, las más frecuentes fueron las de



origen respiratorio (86,7 % de los pacientes). Le siguieron en frecuencia las complicaciones cardiovasculares (62,4 %), infecciosas (53,8 %) y renales (41,6 %) (Tabla 4). Un alto porcentaje de los pacientes fueron sometidos a algún procedimiento invasivo antes del primer cultivo positivo para *K. pneumoniae*; al 87,9 % se le realizó sondaje vesical, al 83,8 % se les colocó un catéter venoso central, al 78 % un catéter arterial, 63,6 % recibieron nutrición parenteral y al 44,5 % les realizaron una traqueotomía. El 73,4 % de los pacientes recibieron alguna transfusión y un 21,4 % precisó alguna técnica de diálisis previa al cultivo (Tabla 5).



Tabla 4. Complicaciones previas a la adquisición de *K. pneumoniae* de la los pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae*.

Complicaciones previas	N=173 n (%)
Cardiovasculares	108 (62,4)
Respiratorias	151 (87,3)
Renales	72 (41,6)
Hepáticas	23 (13,3)
Hematológicas	36 (20,8)
Neurológicas	45 (26)
Quirúrgicas	39 (22,5)
Infecciosas	93 (53,8)
Bacteriemia primaria	19 (11)
Infección de catéter	9 (5,2)
Infección respiratoria (todos los tipos)	45 (26)
Infección abdominal	14 (8,1)
Infección urinaria	7 (4)
Otros focos	11 (6,4)



Tabla 5. Exposición a procedimientos invasivos o de alto riesgo de infección, previos a la adquisición de *K. pneumoniae* en los pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae*

Procedimientos invasivos	N=173 n (%)
Otros procedimientos terapéuticos	
Transfusiones	127 (73,4)
Inmunosupresión	30 (17,3)
Diálisis	37 (21,4)
Procedimientos invasivos	
Catéter venoso central	145 (83,8)
Catéter arterial	135 (78)
Sonda vesical	152 (87,9)
Traqueotomía	77 (44,5)
Nutrición parenteral	110 (63,6)
Sonda nasogástrica	124 (71,7)
Ventilación mecánica	150 (87,3)
Días en ventilación mecánica, media (DE)	20,64 (35,9)

Los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria total de 65 días y una estancia en UCI de 32 días (valores mediana). El tiempo desde el ingreso en el hospital o en la UCI hasta la primera muestra positiva para *K. pneumoniae*, fue de 19 días y 13 días (valores mediana) respectivamente (Tabla 6).



Tabla 6. Estancias totales y hasta la adquisición de *K. pneumoniae*, en el hospital y en la UCI, en pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae*.

	Días de estancia (N= 173)
Estancia total hospitalaria, mediana (rango intercuartílico)	65 (37,5 - 96)
Estancia total en UCI, mediana (rango intercuartílico)	32 (15 – 51,5)
Estancia hospitalaria hasta la adquisición de <i>K. pneumoniae</i> , mediana (rango intercuartílico)	19 (9 - 38)
Estancia en UCI hasta la adquisición de <i>K. pneumoniae</i> , mediana (rango intercuartílico)	13 (5 – 26,5)

5.1.1 FACTORES DE RIESGO DE PARA ADQUIRIR KPRC EN PACIENTES INFECTADOS/COLONIZADOS POR *K. PNEUMONIAE*.

De todos los pacientes, 94 estuvieron infectados o colonizados por KPRC y 79 por KPSC. No observamos diferencias entre ambos grupos para la edad ni el sexo, sin embargo en el grupo con KPRC fueron más frecuentes los pacientes hospitalizados en la UCIQ y por un motivo de ingreso quirúrgico (Tabla 7).



Tabla 7. Características de los pacientes infectados o colonizados por *K. pneumoniae*.

	KPSC (N= 79) n (%)	KPRC (N= 94) n (%)	p
Sexo varón	53 (67,1)	55 (58,5)	0,202
Edad, media (DE)	62,1 (16,9)	62 (16,28)	0,992
Servicio			0,048
UCIM	41 (51,2)	27 (29)	
UCIQ	30 (38)	61 (64,9)	
Ambas	8 (10)	6 (6,5)	
Motivo de ingreso			<0,001
Cirugía	27 (33,8)	55 (59,1)	
Trasplante	7 (8,9)	16 (17)	
Otros	45 (56,2)	23 (24,7)	
APACHE II al ingreso, media (DE)	19,5 (9,4)	19 (8,4)	0,671
Índice de Charlson al ingreso, media (DE)	3,1 (3,2)	3,3 (4,8)	0,792
Colonización	27 (33,8)	48 (51,6)	0,019
Infección	52 (65,8)	46 (48,9)	
Exitus	26 (32,9)	48 (51,1)	0,027
Ingreso previo en los 3 últimos meses,			0,069
No	46 (58,2)	67 (71,3)	
Urgencias	5 (6,2)	8 (8,6)	
Hospitalización	20 (25)	12 (12,9)	
UCI/Recu	8 (10)	7 (7,5)	



En el grupo con KPRC casi la mitad de los pacientes desarrollaron infección (49 %) y su mortalidad fue también superior (51 % vs 33 %) (Tabla 7). Sin embargo, ambos grupos fueron similares con respecto al índice de Charlson (puntuación media de 3,1 vs 3,3 para KPSC y KPRC) y al APACHE II al ingreso (puntuación media de 19,5 vs 19 para KPSC y KPRC).

Aunque no encontramos diferencias para los antecedentes de hospitalización, los pacientes con KPSC tendieron a presentar ingresos previos fuera de las unidades de cuidados intensivos con mayor frecuencia que los pacientes KPRC ($p = 0,069$) (Tabla 7).

No encontramos diferencias en los antecedentes personales de ambos grupos salvo para la EPOC y el tratamiento inmunosupresor (16,2 % vs 6,5 % y 22,5 % vs 9,7 %) para los pacientes KPSC vs KPRC, respectivamente (Tabla 8).

En relación con las complicaciones clínicas sucedidas durante el ingreso hasta el momento de la adquisición de la *K. pneumoniae*, las respiratorias fueron más frecuentes en el grupo de KPRC (92,6 % vs 81 %; $p = 0,03$)



(Tabla 9).

Tabla 8. Comorbilidades previas a adquirir KPRC en el hospital para pacientes con infección/colonización por *K. pneumoniae*.

Comorbilidades	KPSC (N= 79) n (%)	KPRC (N= 94) n (%)	OR	(IC 95%)	P
Enfermedad cardiovascular	48 (60,8)	55 (58,5)	0,87	(0,47 - 1,61)	0,67
HTA	40 (50)	40 (42,6)	0,75	(0,41 - 1,37)	0,358
Cardiopatía isquémica	14 (17,7)	13 (13,8)	0,76	(0,33 - 1,74)	0,525
Cardiopatía valvular	16 (20)	22 (23,7)	1,23	(0,59 - 2,56)	0,563
Insuficiencia cardíaca	11 (13,8)	10 (10,6)	0,75	(0,3 - 1,88)	0,548
Otras enf. cardiovasculares	17 (21,5)	17 (18,1)	0,71	(0,33 - 1,51)	0,383
Enfermedad pulmonar	21 (26,2)	18 (19,4)	0,67	(0,33 - 1,38)	0,281
EPOC	13 (16,2)	6 (6,5)	0,35	(0,12 - 0,98)	0,047
Asma	3 (3,8)	1 (1,1)	0,27	(0,03 - 2,73)	0,273
Otras	8 (10)	11 (11,8)	1,2	(0,46 - 3,16)	0,702
Diabetes Mellitus	12 (15)	14 (15,1)	1	(0,43 - 2,31)	0,992
Tumores malignos	19 (4,1)	25 (26,6)	1,18	(0,59 - 2,39)	0,637
Trasplante					0,86
TOS	2 (2,5)	2 (2,1)			
TMO	1 (1,2)	1 (1,1)			
Enfermedad renal	10 (12,5)	9 (9,7)	0,75	(0,28 - 1,94)	0,55
Insuficiencia renal crónica	9 (11,2)	9 (9,7)	0,845	(0,31 - 2,24)	0,736
Enfermedad hepáticas	5 (6,2)	8 (8,6)	1,41	(0,44 - 4,5)	0,56
Enfermedades hematológicas	2 (2,5)	8 (8,6)	3,67	(0,75 - 17,81)	0,107
Enfermedades autoinmunes	5 (6,2)	3 (3,2)	0,5	(0,11 - 2,16)	0,353
Enfermedades neurológicas	16 (20,3)	14 (14,9)	0,6	(0,27 - 1,33)	0,211
Tratamiento inmunosupresor	18 (22,5)	9 (9,7)	0,36	(0,15 - 0,87)	0,024
Antecedentes quirúrgicos	37 (46,8)	30 (31,9)	0,55	(0,3 - 1,03)	0,061



Tabla 9. Factores de riesgo de adquirir KPRC en el hospital para pacientes con infección/colonización por *K. pneumoniae*. Complicaciones clínicas previas a adquirir *K. pneumoniae*.

Complicaciones previas	KPSC (N= 79) n (%)	KPRC (N= 94) n (%)	OR	(IC 95%)	p
Cardiovasculares	47 (59,5)	61 (64,9)	1,2	(0,65 - 2,24)	0,541
Respiratorias	64 (81)	87 (92,6)	2,8	(1,09 - 7,35)	0,032
Renales	30 (38)	42 (44,7)	1,2	(0,67 - 2,3)	0,47
Hepáticas	10 (12,7)	13 (13,8)	1,13	(0,47 - 2,75)	0,77
Hematológicas	18 (22,8)	18 (19,1)	0,71	(0,34 - 1,49)	0,37
Neurológicas	21 (26,6)	24 (25,5)	0,86	(0,43 - 1,71)	0,679
Quirúrgicas	15 (19)	24 (25,5)	1,5	(0,72 - 3,12)	0,27
Infecciosas	38 (48,1)	55 (58,5)	1,45	(0,78 - 2,65)	0,22
Bacteriemia primaria	5 (6,3)	14 (14,9)	2,6	(0,91 - 7,74)	0,073
Infección de catéter	4 (5)	5 (5,3)	1,08	(0,28 - 4,16)	0,912
Infección respiratoria (todos los tipos)	17 (21,5)	28 (29,8)	1,4	(0,7 - 2,8)	0,33
Infección abdominal	5 (6,3)	2 (2,1)	0,33	(0,06 - 1,74)	0,192
Infección urinaria	6 (7,6)	8 (8,5)	1,16	(0,38 - 3,49)	0,791
Otros focos	6 (7,6)	5 (5,3)	0,7	(0,2 - 2,38)	0,57

Asimismo, observamos que pacientes que adquirieron KPRC recibieron ventilación mecánica antes de adquirir la bacteria con mayor frecuencia que los pacientes con KPSC (91,5 % vs 81 %; $p = 0,04$). En cuanto a otros procedimientos terapéuticos previos a adquirir la bacteria se observa que las transfusiones fueron más frecuentes en el grupo de la KPRC (87,1 % vs 58,2



%; $p < 0,001$), no encontrándose diferencias en cuanto a la frecuencia de tratamiento inmunosupresor ni diálisis antes de adquirir *K. pneumoniae* (Tabla 10). Respecto al uso de procedimientos invasivos previos a adquirir la bacteria, tanto la presencia de catéter venoso central (96,8 % vs 69,6 %), catéter arterial (91,4 % vs 63,3 %), sonda vesical (98,9 % vs 74,7 %), traqueotomía (59,1 % vs 27,8 %), sonda nasogástrica (82,8 % vs 59,5 %), o el haber recibido nutrición parenteral (81,7 % vs 43 %) fueron más frecuentes en el grupo colonizado o infectado por KPRC ($p < 0,001$).



Tabla 10. Factores de riesgo de adquirir KPRC en el hospital para pacientes con infección/colonización por *K. pneumoniae*. Procedimientos terapéuticos o procedimientos invasivos.

	KPSC (N= 79) n (%)	KPRC (N= 94) n (%)	OR	(IC 95%)	p
Otros procedimientos terapéuticos,					
Transfusiones	46 (58,2)	81 (87,1)	4,84	(2,2 - 10,3)	<0,001
Inmunosupresión	11 (13,9)	19 (20,2)	1,57	(0,7 - 3,53)	0,279
Diálisis	14 (17,7)	23 (24,7)	1,52	(0,72 - 3,21)	0,267
Procedimientos invasivos,					
Catéter venoso central	55 (69,6)	90 (96,8)	13,09	(3,76 - 45,52)	<0,001
Catéter arterial	50 (63,3)	85 (91,4)	6,16	(2,61 - 14,52)	<0,001
Sonda vesical	59 (74,7)	93 (98,9)	31,53	(4,12 - 241,17)	0,001
Traqueotomía	22 (27,8)	55 (59,1)	3,75	(1,97 - 7,13)	<0,001
Nutrición parenteral	34 (43)	76 (81,7)	5,92	(2,97 - 11,79)	<0,001
Sonda nasogástrica	47 (59,5)	77 (82,8)	3,28	(1,63 - 6,6)	0,001
Ventilación mecánica	64 (81)	86 (91,5)	2,5	(1 - 6,3)	0,048

En el análisis multivariante de los factores de riesgo extrínsecos encontramos que los factores independientes asociados a adquirir KPRC, ajustados por los índices de Charlson y APACHE II al ingreso, fueron el haber recibido nutrición parenteral y traqueotomía (OR 5,6 y 3,5 respectivamente) (Tabla 11). En el modelo multivariante para identificar el tratamiento



antibiótico previo que aumentaba el riesgo de adquirir KPRC, ajustado por los índices de Charlson y APACHE II al ingreso, identificamos como antibióticos predictores el haber recibido piperacilina/tazobactam, quinolonas y linezolid con OR de 2,08, 3,1 y 2,6 respectivamente (Tabla 12).

Tabla 11. Factores de riesgo extrínsecos de adquirir KPRC. Análisis multivariante ajustado por los índices de Charlson y APACHE II al ingreso.

Variable	OR	IC (95%)	p
Nutrición Parenteral	5,55	(2,69 - 11,45)	< 0,001
Traqueotomía	3,45	(1,71 - 6,94)	0,001

Tabla 12. Factores de riesgo de adquirir KPRC. Tratamiento antibiótico previo (Análisis multivariante ajustado por los índices de Charlson y APACHE II al ingreso).

Variable	OR	IC (95%)	p
Piperacilina/Tazobactam	2,08	(1 - 4,33)	0,049
Quinolonas	3,13	(1,47 - 6,66)	0,003
Linezolid	2,60	(1,21 - 5,6)	0,015

Aunque los periodos de hospitalización transcurridos desde el ingreso al hospital o desde el ingreso en la UCI, hasta la adquisición de la bacteria



fueron superiores para los pacientes con KPRC, estas diferencias no alcanzaron significación estadística (Tabla 13).

Tabla 13. Días desde el ingreso hasta la adquisición de la bacteria.

	KPSC (N= 79)	KPRC (N= 94)	p
Días desde el ingreso al hospital hasta la adquisición de <i>K. pneumoniae</i> , mediana (rango intercuartílico)	14 (3 - 32)	25 (14 - 42)	0,119
Días desde el ingreso a UCI hasta la adquisición de <i>K. pneumoniae</i> , mediana (rango intercuartílico)	6 (1 - 22)	17 (10 - 30)	0,134

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR *K. PNEUMONIAE*.

En total 52 pacientes desarrollaron infección por KPSC y 46 por KPRC. No se encontraron diferencias significativas para el promedio de edad (62,6 años vs 60,8 años), ni para el sexo (71,7 % vs 60,9 % varones), ni para el servicio de ingreso (Tabla 14).

Sin embargo, los pacientes infectados por KPRC ingresaron por motivos



quirúrgicos o para trasplante con mayor frecuencia que los del grupo KPSC ($p = 0,006$) (Tabla 14).

No se encontraron diferencias significativas para el índice de Charlson al ingreso (3,6 vs 3,4), para el APACHE II al ingreso (18,7 vs 19) ni tampoco para el APACHE II a las 48 horas previas a la infección (15,5 vs 14). Sin embargo, los pacientes infectados por KPRC habían tenido una mayor estancia previa a la infección, tanto en UCI como hospitalaria total, que los pacientes infectados por KPSC ($p = 0,005$ y $p = 0,025$) respectivamente (Tablas 14 y 15).

Las localizaciones de infección más frecuente fueron las respiratorias y las del tracto urinario (50,9 % vs 51,1 % y 11,3 % vs 20 %) para KPSC y KPRC respectivamente, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística (Tabla 15).



Tabla 14. Características generales de los pacientes infectados por *K. pneumoniae*.

	KPSC (N= 52) n (%)	KPRC (N= 46) n (%)	OR	(IC 95%)	p
Sexo varón,	37 (71,2)	28 (60,9)	1,58	(0,68 - 3,68)	0,284
Edad, media (DE)	62,6 (15,73)	60,8 (15,8)			0,564
Servicio de ingreso			1,28	(0,7 - 2,33)	0,42
UCIM	24 (46,2)	15 (32,6)			
UCIQ	21 (40,4)	26 (56,5)			
Ambas	7 (13,5)	5 (10,9)			
Motivo de ingreso			0,53	(0,34 - 0,84)	0,006
Cirugía	18 (34)	25 (54,3)			
Trasplante	5 (9,6)	10 (21,7)			
Otros	29 (55,8)	11 (23,9)			
APACHE II al ingreso, media (DE)	18,7 (9,9)	19 (7,9)			0,872
Índice de Charlson al ingreso, media (DE)	3,6 (3,6)	3,4 (6,01)			0,813
Ingreso previo en los 3 últimos meses			0,87	(0,61 - 1,25)	0,467
No	29 (55,8)	30 (65,2)			
Urgencias	4 (7,7)	5 (10,9)			
Hospitalización	14 (26,9)	4 (8,7)			
UCI/Recu	5 (9,6)	7 (15,2)			
Estancia en el hospital hasta la fecha de infección, media (EEM)	20,3 (3,1)	30,7 (3,4)			0,025
Estancia en UCI hasta la fecha de infección, media (EEM)	11,7 (2,1)	21,0 (2,4)			0,005



Tabla 15. Características de los pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae*

	KPSC (N= 52) n (%)	KPRC (N= 46) n (%)	OR	(IC 95%)	p
APACHE II a las 48h, media (DE)	15,5 (9,17)	14 (7,06)			0,371
Tratamiento empírico inadecuado	7 (13,5)	14 (30,4)			0,047
Localización de la infección					
Bacteriemia	1 (1,9)	5 (10,9)	6,22	(0,7 - 55,35)	0,101
Infección de catéter	3 (5,7)	1 (2,2)	0,37	(0,04 - 3,77)	0,408
Infección respiratoria					
Neumonía	19 (35,8)	17 (37,8)	1,12	(0,33 - 3,75)	0,844
Otras infecciones respiratorias	8 (15,1)	6 (13,3)	1,19	(0,34 - 4,14)	0,781
Infección urinaria	6 (11,3)	9 (20)	1,95	(0,63 - 6)	0,24
Infección abdominal	12 (22,6)	5 (11,1)	0,42	(1,138 - 1,32)	0,14
Otros	3 (5,7)	3 (6,7)	1,19	(0,22 - 6,211)	0,836

Respecto a las características basales de los pacientes infectados por *K. pneumoniae*, no encontramos diferencias de comorbilidades entre ambos grupos, excepto para los antecedentes de EPOC (18,9 % vs 4,4 %; $p = 0,045$) y de enfermedades neurológicas (23,1 % vs 10,9 %; $p = 0,05$), que fueron más frecuentes en el grupo de infección por KPSC (Tabla 16). Tampoco se observaron diferencias para las complicaciones clínicas previas a



la infección (Tabla 17).

Tabla 16. Comorbilidades previas a la infección de la población infectada por *K. pneumoniae*.

Comorbilidades	KPSC (N= 52) n (%)	KPRC (N= 46) n (%)	OR	(IC 95%)	p
Enfermedad cardiovascular	19 (35,8)	21 (46,7)	0,63	(0,28 - 1,43)	0,279
HTA	27 (50,9)	18 (40)	0,64	(0,28 - 1,43)	0,28
Cardiopatía isquémica	11 (20,8)	4 (8,9)	0,37	(0,11 - 1,26)	0,113
Cardiopatía valvular	11 (20,8)	6 (13,3)	0,58	(0,19 - 1,74)	0,337
Insuficiencia cardíaca	8 (15,1)	3 (6,7)	0,4	(0,1 - 1,61)	0,199
Otras enf. cardiovasculares	11 (21,)	6 (13)	0,42	(0,13 - 1,32)	0,14
Enfermedad pulmonar	16 (30,2)	8 (17,8)	0,5	(0,19 - 1,31)	0,158
EPOC	10 (18,9)	2 (4,4)	0,2	(0,04 - 0,96)	0,045
Otras	6 (11,3)	6 (13,3)	1,2	(0,36 - 4,03)	0,99
Diabetes Mellitus	8 (15,1)	8 (17,8)	1,21	(0,41 - 3,55)	0,72
Tumores malignos	15 (28,3)	12 (26,7)	0,92	(0,37 - 2,24)	0,857
Trasplante			0,65	(0,14 - 3,02)	0,589
TOS	2 (3,8)	2 (4,4)			
TMO	1 (1,9)	0			
Enfermedad renal	6 (11,3)	3 (6,7)	0,56	(0,13 - 2,37)	0,432
Insuficiencia renal crónica	5 (9,4)	3 (6,7)	0,68	(0,15 - 3,04)	0,62
Enfermedades hepáticas	5 (9,4)	5 (11,1)	1,2	(0,32 - 4,44)	0,785
Enfermedades hematológicas	1 (1,9)	3 (6,7)	3,7	(0,37 - 37,02)	0,263
Enfermedades autoinmunes	3 (5,7)	2 (4,4)	0,77	(0,12 - 4,85)	0,786
Enfermedades neurológicas	12 (23,1)	5 (10,9)	0,3	(0,09 - 0,99)	0,05
Tratamiento inmunosupresor	14 (26,4)	6 (13,3)	0,42	(0,14 - 1,23)	0,115
Antecedentes quirúrgicos	28 (52,8)	16 (35,6)	0,49	(0,21 - 1,11)	0,088



Tabla 17. Complicaciones clínicas previas a la infección de la población infectada por *K. pneumoniae*

Complicaciones previas	KPSC (N= 52) n (%)	KPRC (N= 46) n (%)	OR	(IC 95%)	p
Cardiovasculares	33 (63,5)	30 (65,2)	1,01	(0,44 - 2,32)	0,976
Respiratorias	43 (82,7)	44 (95,7)	4,39	(0,89 - 21,53)	0,068
Renales	20 (38,5)	23 (50)	1,45	(0,65 - 3,25)	0,358
Hepáticas	6 (11,5)	7 (15,2)	1,44	(0,44 - 4,65)	0,539
Hematológicas	13 (25)	10 (21,7)	0,69	(0,26 - 1,8)	0,456
Neurológicas	13 (25)	12 (26,1)	0,9	(0,36 - 2,24)	0,824
Quirúrgicas	12 (23,1)	14 (30,4)	1,54	(0,62 - 3,8)	0,346
Infecciosas	23 (44,2)	22 (47,8)	1,05	(0,47 - 2,34)	0,891
Bacteriemia primaria	1 (1,9)	4 (8,9)	5,07	(0,54 - 47,14)	0,153
Infección de catéter	2 (3,8)	1 (2,2)	0,37	(0,05 - 6,61)	0,66
Infección respiratoria (todos los tipos)	9 (17,3)	13 (28,3)	1,56	(0,6 - 4,05)	0,358
Infección abdominal	6 (11,3)	5 (10,9)	0,97	(0,27 - 3,45)	0,408
Infección urinaria	3 (5,7)	1 (2,2)	0,37	(0,04 - 3,77)	0,974
Otros focos	5 (9,4)	3 (6,5)	0,68	(0,15 - 3,04)	0,62

Los pacientes infectados por KPRC habían recibido transfusiones y estaban bajo tratamiento inmunosupresor con mayor frecuencia que los infectados por KPSC (84,4 % vs 59,6 % y 28,3 % vs 11,5 %, respectivamente). Asimismo, habían estado significativamente más expuestos a cualquiera de los procedimientos invasivos, salvo a la ventilación mecánica (84,6 % KPSC vs 95,7 % KPRC; $p = 0,072$) (Tabla 18).



Tabla 18. Procedimientos invasivos o de alto riesgo de infección en pacientes infectados por *K. pneumoniae*.

	KPSC (N= 52) n (%)	KPRC (N= 46) n (%)	OR	(IC 95%)	p
Otros procedimientos terapéuticos					
Transfusiones	31 (59,6)	38 (84,4)	3,68	(1,38 - 9,78)	0,009
Inmunosupresión	6 (11,5)	13 (28,3)	3,02	(1,04 - 8,76)	0,042
Díálisis	9 (17,3)	12 (26,7)	1,74	(0,65 - 4,61)	0,267
Procedimientos invasivos					
Catéter venoso central	35 (67,3)	45 (95,6)	10,44	(2,25 - 48,3)	0,003
Catéter arterial	30 (57,7)	44 (97,8)	32,27	(4,12 - 252,4)	0,001
Sonda vesical	37 (71,2)	45 (97,8)	18,24	(2,3 - 144,69)	0,006
Traqueotomía	12 (23,1)	28 (62,2)	5,49	(2,27 - 13,27)	<0,001
Nutrición parenteral	22(42,3)	37 (82,2)	6,3	(2,46 - 16,17)	<0,001
Sonda nasogástrica	30 (57,7)	39 (86,7)	4,76	(1,71 - 13,239)	0,003
Ventilación mecánica	44 (84,6)	44 (95,7)	4	(0,8 - 19,9)	0,072

En relación al uso de antibióticos previo a la adquisición de la infección, se observa que los pacientes infectados por KPRC estuvieron expuestos con mayor frecuencia a tratamiento con quinolonas (73,9 % vs 26,9 %; $p < 0,001$), cefalosporinas de tercera generación (34,8 % vs 15,4 %; $p = 0,034$) piperacilina/tazobactam (68,9 % vs 26,4 %; $p < 0,001$), carbapenémicos (63 % vs 36,5%; $p = 0,015$), o linezolid (76,1% vs 26,9%; $p < 0,001$) (Tabla



19).

Tabla 19. Tratamiento antibiótico y duración, previos a la adquisición de *K. pneumoniae* en los pacientes infectados.

	KPSC			KPRC			p
	n (%)	Media días	DE	n (%)	Media días	DE	
Amoxicilina/clavulánico	10 (18,9)	4,8	2,6	5 (11,1)	3,8	0,83	0,218
Cotrimoxazol	2 (3,8)	12	4,24	4 (8,9)	15	7,74	0,264
Metronidazol	3 (5,7)	8,6	9,07	4 (8,9)	7,5	5,1	0,408
Quinolonas	14 (26,9)	8,71	5,69	34 (73,9)	15,65	10,38	<0,001
Cefalosporina 1ª G	4 (7,5)	3	1,15	5 (11,1)	3,8	1,64	0,39
Cefalosporina 3ª G	8 (15,4)	9,5	6,26	16 (34,8)	12,94	6,57	0,034
Piperacilina/Tazobactam	14 (26,4)	7,28	5,23	31 (68,9)	9,5	4,7	<0,001
Carbapenemas	19 (36,5)	11,89	8,64	29 (63)	18,8	10,53	0,015
Aminoglucósidos	6 (11,5)	20,5	40,5	7 (15,6)	15,2	5,1	1
Colistina	3 (5,7)	20,6	14,5	5 (10,9)	30,4	32,2	0,058
Tigeciclina	8 (15,1)	13,7	7,62	8 (17,8)	23,37	21,99	0,584
Glicopéptidos	9 (17)	8,1	7,2	10 (22,2)	10,1	6,15	0,344
Linezolid	14 (26,9)	12,79	9,6	35 (76,1)	16,28	14,16	<0,001

Para el tratamiento de los pacientes infectados, se observa que los pacientes con infección por KPRC recibieron con mayor frecuencia tigeciclina (38,8 %) y colistina (32,7 %), frente a carbapenemas (27,5 %), linezolid (22,5 %) y piperacilina/tazobactam (26,2 %) en los pacientes con infecciones por KPSC (Tabla 20).



Tabla 20. Tratamiento antibiótico y duración, de los pacientes con infección por *K. pneumoniae*.

	n (%)	KPSC		(%)	KPRC		p
		media	DE		media	DE	
Amoxicilina/clavulánico	3 (3,8)	7,33	3,21	-	-	-	
Cotrimoxazol	3 (3,8)	8,3	3,05	2 (2,2)	6,5	2,12	0,578
Quinolonas	17 (21,2)	9,1	6,5	8 (8,6)	13,7	14,6	0,071
Cefalosporina 3ª	10 (12,5)	10,6	7,3	8 (8,6)	11	6,83	0,437
Piperacilina/Tazobactam	21 (26,2)	8,2	5,1	4 (4,3)	9,1	6,5	0,003
Carbapenemas	27 (27,5)	17,57	9,69	13 (13,26)	19,23	14,31	0,024
Tigeciclina	15 (15,3)	11,8	6,56	38 (38,8)	19,65	13,05	<0,001
Colistina	7 (7,14)	17,57	10,15	32 (32,7)	19,9	14,92	<0,001
Amikacina	9 (9,1)	9,78	8,02	12 (12,24)	9,67	5,58	0,331
Linezolid	18 (22,5)	7,8	9,5	5 (5,4)	7	4,9	0,005

Además, se observó que el tratamiento empírico inadecuado (tratamiento en las primeras 72 horas con antibióticos para los que la bacteria no era sensible) fue más frecuente en los pacientes infectados por KPRC que en los infectados por KPSC (30,4 % vs 13,5 %; $p = 0,047$) (Tabla 15).

Respecto a la estancia hospitalaria total existe una tendencia a una mayor estancia en los pacientes infectados por KPRC (mediana de 75 días vs 64 días; $p = 0,087$). La estancia en total en UCI es superior en los pacientes



infectados por KPRC que la de los pacientes infectados por KPSC (mediana de 44 días vs 29 días; $p = 0,009$) (Tabla 21).

Tabla 21. Estancias hospitalaria y en UCI total en los pacientes infectados por *K. pneumoniae*.

	KPSC (N= 52)	KPRC (N= 46)	p
Estancia total hospitalaria, mediana (rango intercuartílico)	64 (37 - 92)	75 (44 - 108)	0,087
Estancia total en UCI, mediana (rango intercuartílico)	29 (10 - 44)	44 (29 - 67)	0,009

5.2.1 FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES DE INFECCIÓN POR KPRC.

Los factores de riesgo extrínseco asociados de forma independiente a la infección KPRC en los pacientes infectados por *K. pneumoniae* y ajustado por los índices de Charlson y APACHE II al ingreso, fueron el haber necesitado nutrición parenteral y traqueotomía (OR 6,05 y 5,2 respectivamente; $p =$



0,001) (Tabla 22).

El uso de antibióticos previos asociados de forma independiente a la infección por KPRC en los pacientes infectados por *K. pneumoniae*, ajustado por los índices de Charlson y APACHE II al ingreso, fueron el haber recibido quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y linezolid (OR ratios 5,06, 4,5 y 5,18 respectivamente; $p < 0,05$) (Tabla 23).

Tabla 22. Factores de riesgo para adquirir KPRC (pacientes infectados). Análisis multivariante.

Variable	OR	IC (95%)	p
Traqueotomía	5,20	(1,97 - 13,77)	0,001
Nutrición parenteral	6,05	(2,18 - 16,8)	0,001

Tabla 23. Factores de riesgo de tratamiento antibiótico previo para adquirir bacteria resistente en pacientes infectados. Análisis multivariante.

Variable	OR	IC (95%)	P
Quinolonas	5,06	(1,67 - 15,33)	0,004
Cefalosporinas 3º	4,54	(1,36 - 15,18)	0,014
Linezolid	5,18	(1,73 - 15,49)	0,003



5.3 ANALISIS DE LA MORTALIDAD.

5.3.1 FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR *K. PNEUMONIAE*.

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad por edad, sexo, servicio de ingreso, motivo de ingreso ni ingreso previo los tres meses anteriores. El 71,7 % de los pacientes que fallecieron fueron hombres, con una edad media de 61 años (Tabla 24).

No encontramos diferencias de mortalidad en cuanto a las diferentes comorbilidades de los pacientes, salvo para la presencia de otras enfermedades cardiovasculares (Tabla 25).



Tabla 24. Potenciales factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por *K. pneumoniae*.

	Supervivientes N=52 n (%)	Exitus N=46 n (%)	OR	(IC 95%)	p
Sexo varón	32 (61,5)	33 (71,7)	0,63	(0,26 - 1,47)	0,288
Edad, media (DE)	62,4 (15,4)	61 (16,1)			0,64
Servicio de ingreso					
UCIM	22 (42,3)	17 (37)	0,647	(0,16 - 2,51)	0,529
UCIQ	22 (42,3)	25 (54,3)	1,47	(0,62 - 3,45)	0,376
Ambas	8 (15,4)	4 (8,7)			
Motivo de ingreso			1,36	(0,88 - 2,11)	0,16
Cirugía	27 (51,9)	16 (34,8)			
Trasplante	6 (11,5)	9 (19,6)			
Otros	19 (36,5)	21 (45,7)			
Ingreso previo en los 3 últimos meses					
No	30 (57,7)	29 (63)			
Urgencias	5 (9,6)	4 (8,7)	1	(0,2 - 5)	1
Hospitalización	10 (19,2)	8 (17,4)	1,2	(0,29 - 4,95)	0,793
UCI/Recu	7 (13,5)	5 (10,9)	0,89	(0,15 - 5,11)	0,89
APACHE II al ingreso, media (DE)	18,4 (9,4)	19,3 (8,4)			0,599
Índice de Charlson al ingreso, media (DE)	3,5 (5,9)	3,5 (3,3)			0,975
APACHE a las 48h, media (DE)	14,59 (8,51)	15,02 (8,01)	1,006	(0,95 - 1,05)	0,798
Infección por KPRC	19 (36,5)	27 (58,7)	2,47	(1,09 - 5,57)	0,03
Infección por KPSC	33 (63,5)	19 (41,3)			



Tabla 25. Comorbilidades previas como factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por *K. pneumoniae*.

Comorbilidades	Supervivientes N=52 n (%)	Exitus N=46 n (%)	OR	(IC 95%)	p
Enfermedad cardiovascular	29 (55,8)	29 (63)	1,35	(0,6 - 3,04)	0,465
HTA	25 (48,1)	20 (43,5)	0,831	(0,37 - 1,84)	0,649
Cardiopatía isquémica	5 (9,6)	10 (21,7)	2,6	(0,82 - 8,31)	0,104
Cardiopatía valvular	7 (13,5)	10 (21,7)	1,78	(0,61 - 5,15)	0,284
Insuficiencia cardíaca	3 (5,8)	8 (17,4)	3,43	(0,85 - 13,8)	0,082
Otras enfermedades cardiovasculares	4 (7,7)	13 (28,3)	4,72	(1,41 - 15,77)	0,012
Enfermedades pulmonares	15 (28,8)	9 (19,6)	0,6	(0,23 - 1,54)	0,289
EPOC	8 (15,4)	4 (8,7)	0,52	(0,14 - 1,87)	0,319
Diabetes Mellitus	6 (11,5)	10 (21,7)	2,13	(0,7 - 6,41)	0,179
Tumores malignos	14 (26,9)	13 (28,3)	1,06	(0,44 - 2,59)	0,882
Trasplante					
TOS	2 (3,8)	2 (4,3)	0,898	(0,12 - 6,64)	0,916
TMO	1 (1,9)	0			
Enfermedad renal	4 (7,7)	5 (10,9)	1,46	(0,36 - 5,81)	0,588
Insuficiencia renal crónica	4 (7,7)	4 (8,7)	1,14	(0,26 - 4,8)	0,856
Enfermedades hepáticas	6 (11,5)	4 (8,7)	0,73	(0,19 - 2,76)	0,644
Enfermedades hematológicas	1 (1,9)	3 (6,5)	3,55	(0,35 - 35,46)	0,279
Enfermedades autoinmunes	3 (5,8)	2 (4,3)	0,742	(0,11 - 4,65)	0,75
Enfermedades neurológicas	8 (15,4)	9 (19,6)	1,33	(0,46 - 3,81)	0,585
Inmunodepresión	10 (19,2)	10 (21,7)	1,16	(0,43 - 3,11)	0,759
Antecedentes quirúrgicos	23 (44,2)	21 (45,7)	1,05	(0,47 - 2,35)	0,888

En cuanto a la localización de la infección observamos que los pacientes que desarrollaron neumonía tuvieron una mortalidad superior a la de los



pacientes con otro tipo de infecciones (OR 2,5 IC_{95%} 1,1 - 5,8; p = 0,03) (Tabla 26).

Tabla 26. Mortalidad por localización de la infección, en los pacientes infectados por *K. pneumoniae*.

Localización de la infección	Supervivientes N=52 n (%)	Exitus N=46 n (%)	OR	(IC 95%)	p
Bacteriemia	3 (5,8)	3 (6,5)	1,14	(0,218 - 5,94)	0,037
Infección de catéter	4 (7,7)	0			0,877
Neumonía	14 (26,9)	22 (47,8)	2,5	(1,1 - 5,8)	0,034
Otras infecciones respiratorias	7 (13,5)	7 (15,2)	1,154	(0,37 - 3,57)	0,804
Infección urinaria	11 (21,2)	4 (8,7)	0,35	(0,105- 1,2)	0,097
Infección abdominal	12 (23,1)	5 (10,9)	0,407	(0,131 - 1,25)	0,119
Otros	1 (1,9)	5 (10,9)	6,22	(0,69 - 55,35)	0,101

Entre los factores clínicos previos a la infección asociados significativamente a una mayor mortalidad se encontraron el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, respiratorias, hematológicas, así como la necesidad de ventilación mecánica, recibir tratamiento inmunosupresor o precisar diálisis renal antes de la infección (Tabla 27 y 28).



Tabla 27. Complicaciones clínicas previas a la infección y su asociación con la mortalidad.

Complicaciones previas	Supervivientes N=52 n (%)	Exitus N=46 n (%)	OR	(IC 95%)	p
Cardiovasculares	25 (48,1)	38 (82,6)	5,13	(2,01 - 13,08)	0,001
Respiratorias	42 (80,8)	45 (97,8)	10,71	(1,31 - 87,33)	0,027
Renales	21 (40,4)	22 (47,8)	1,35	(0,6 - 3,01)	0,459
Hepáticas	5 (9,6)	8 (17,4)	1,97	(0,59- 6,54)	0,263
Hematológicas	8 (15,4)	15 (32,6)	2,66	(1,01 - 7,04)	0,049
Neurológicas	12 (23,1)	13 (28,3)	1,31	(0,52- 3,26)	0,557
Quirúrgicas	14 (26,9)	12 (26,1)	0,95	(0,39 - 2,35)	0,925
Infecciosas	23 (44,2)	22 (47,8)	1,15	(0,52 - 45,12)	0,165
Bacteriemia primaria	1 (1,9)	4 (8,7)	4,85	(0,52 - 45,12)	0,165
Infección de catéter	3 (5,8)	0			
Infección respiratoria (todos los tipos)	11 (21,2)	11 (23,9)	1,17	(0,45 - 3,02)	0,744
Infección abdominal	8 (15,4)	3 (6,5)	0,384	(0,09 - 1,54)	0,177
Infección urinaria	2 (3,8)	2 (4,3)	1,13	(0,15 - 8,4)	0,9
Otros focos	3 (5,8)	5 (10,9)	1,99	(0,44 - 8,84)	0,365



Tabla 28. Procedimientos recibidos durante el ingreso previos a adquirir *K. pneumoniae* en la cohorte de los supervivientes/fallecidos de los pacientes infectados por KPRC

	Supervivientes N=52 n (%)	Exitus N=46 n (%)	OR	(IC 95%)	p
Otros procedimientos terapéuticos					
Transfusiones	33 (63,5)	36 (80)	2,3	(0,91 - 5,79)	0,077
Inmunosupresión	6 (11,5)	13 (28,3)	3,02	(1,04 - 8,76)	0,042
Diálisis	7 (13,5)	14 (31,1)	2,9	(1,05 - 8,02)	0,04
Procedimientos invasivos					
Catéter venoso central	40 (76,9)	38 (84,4)	1,62	(0,58 - 4,57)	0,355
Catéter arterial	36 (69,2)	38 (84,4)	2,41	(0,88 - 6,54)	0,084
Sonda vesical	42 (80,8)	40 (87)	1,58	(0,52 - 4,77)	0,411
Traqueotomía	17 (32,7)	23 (51,1)	2,15	(0,94 - 4,9)	0,068
Nutrición parenteral	29 (55,8)	30 (66,7)	1,58	(0,69 - 3,62)	0,274
Sonda nasogástrica	34 (65,4)	35 (77,8)	1,85	(0,74 - 4,58)	0,182
Ventilación mecánica	43 (82,7)	46 (100)			0,003

Respecto a las estancias post-infección hasta el alta del hospital o de UCI, no encontramos diferencias en cuanto a las estancia en UCI entre los pacientes fallecidos y supervivientes (23,6 días vs 16,7 días; $p = 0,10$); sin embargo, los pacientes fallecidos tuvieron una estancia hospitalaria post-infección muy inferior a la de los supervivientes (28,6 vs 66,2 días; $p < 0,001$) (Tabla 29).



Tabla 29. Estancia post-infección hospitalaria y en UCI en pacientes fallecidos y supervivientes.

	Supervivientes N=52	Exitus N=46	p
Estancia post-infección hospitalaria, media (DE)	66,2 (59,32)	28,6 (32,14)	<0,001
Estancia post-infección en UCI, media (DE)	16,7 (15,1)	23,6 (24,78)	0,10

5.3.2 EFECTO DE LA INFECCIÓN POR KPRC SOBRE LA MORTALIDAD.

Se observó una mortalidad superior en el grupo de pacientes infectados por KPRC (58,7 %) frente a la de los infectados por KPSC (36,5 %; OR ratio 2,47, IC_{95%} 1,09 - 5,57; p = 0,03) (Tabla 30).

Tabla 30. Mortalidad cruda en pacientes infectados por KP.

Características	Supervivientes N=52 n (%)	Exitus N=46 n (%)	OR	(IC 95%)	p
Mortalidad cruda	19 (36,5)	27 (58,7)	2,47	(1,09 - 5,57)	0,03



Después de ajustar por el índice de Charlson y la puntuación APACHE II a las 48 horas antes de la infección, la infección por KPRC se siguió asociando a una mayor mortalidad (OR ratio ajustado 2,52, IC_{95%} 1,1 - 5,7; $p = 0,027$) (Tabla 31).

Tabla 31. Efecto de la infección por KPRC sobre la mortalidad. Análisis multivariante.

Variable	OR	(IC 95%)	p
Infección por KPRC	2,52	(1,11 - 5,72)	0,027

5.3.2.1 MORTALIDAD ATRIBUIBLE A LA INFECCIÓN POR KPRC.

La contribución de la infección a la mortalidad (evaluada por criterios clínicos) en los pacientes con KPRC, fue causal en el 63 % de los casos,



contributoria en el 33,3 % y no estuvo relacionada en el 3,7 % restante. Para los pacientes infectados por KPSC la relación de la infección con la mortalidad fue causal en un 31,6 % de los casos, contributoria en el 21,1 % y no estuvo relacionada en el 47,4 % (Tabla 32).

Tabla 32. Contribución de la infección a la mortalidad en los pacientes fallecidos infectados por *K. pneumoniae*

Relación de la infección con el fallecimiento	KPSC (N=19) n (%)	KPRC (N=27) n (%)
Contribuyente	4 (21,1)	9 (33,3)
Causal	6 (31,6)	17 (63)
No relacionada	9 (47,4)	1 (3,7)

(Valor de $p=0,0019$)

En el grupo de pacientes infectados por KPRC y fallecidos, la proporción de muertes atribuibles a la infección por KPRC (fracción etiológica en los infectados por KPRC) es del 60 % (IC_{95%} 9 % - 83 %).



5.3.3 FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR K. PNEUMONIAE RESISTENTE A CARBAPENEMAS.

La mortalidad en los pacientes con infección por KPRC fue del 58,7 %. No se observaron diferencias en la mortalidad por sexo ni edad. Observamos una tendencia de una mayor mortalidad en los pacientes de la UCI quirúrgica ($p = 0,053$). Sin embargo no observamos diferencias significativas en la mortalidad por el motivo del ingreso (Tabla 33).

Tampoco se observaron diferencias en hospitalización previa, ni en los índices de APACHE II y Charlson al ingreso, ni en el inicio del tratamiento empírico inadecuado, aunque si observamos un índice APACHE II a las 48 horas previas a la infección superior en los pacientes fallecidos (16,2) comparado con los supervivientes (11,4 ; $p = 0,032$) (Tabla 33).



Tabla 33. Factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por KPRC. Factores generales

	Supervivientes N = 19 n (%)	Exitus N=27 n (%)	OR	(IC 95%)	p
Sexo varón,	9 (33,3)	18 (69,2)	0,4	(0,11 - 1,36)	0,143
Edad, media (DE)	61,6 (16,48)	61 (15,3)	0,99	(0,96 - 1,03)	0,899
Tipo de UCI (comparado con estancia en ambas)					
UCIM	8 (53,3)	7 (46,7)	3,5	(0,31 - 39,15)	0,399
UCIQ	7 (28)	19 (70,4)	10,28	(0,97- 108,8)	0,053
Ambas	4 (21,1)	1 (3,7)			
Motivo de ingreso (comparado con ingreso por causa quirúrgica)					
Trasplante	2 (22,2)	7 (77,8)	3,79	(0,65 - 21,96)	0,137
Otros	4 (36,4)	7 (63,6)	1,89	(0,44- 8,14)	0,39
Ingreso previo en los 3 últimos meses (comparado con estancia previa en UCI/Recu)					
No	12 (42,4)	17 (58,6)	1,88	(0,35 - 10,02)	0,455
Urgencias	2 (40)	3 (60)	2	(0,19 - 20,61)	0,56
Hospitalización	1 (25)	3 (75)	4	(0,26 - 60,32)	0,317
APACHE II al ingreso, media (DE)	18,57 (8,16)	19,3 (7,9)	1,013	(0,94 - 1,09)	0,734
Índice de Charlson al ingreso, media (DE)	3,52 (8,2)	3,4 (4,06)	0,99	(0,9 - 1,1)	0,972
APACHE II a las 48h, media (DE)	11,42 (5,73)	16,19 (7,3)	1,12	(1,01 - 1,24)	0,032



Respecto a la mortalidad de los pacientes infectados por KPRC, para las diferentes localizaciones de la infección, ésta fue significativamente superior para los pacientes con neumonía (82,4 %, $p = 0,025$) (Tabla 34).

Tabla 34. Mortalidad por localización de la infección en los pacientes infectados por KPRC

Localización de la infección	Supervivientes N = 19 n (%)	Exitus N=27 n(%)	OR	(IC 95%)	p
Bacteriemia	0	3 (60)			NS
Infección de catéter	0	0			NS
Infección respiratoria	13 (48,1)	16 (69,6)			NS
Neumonía	8 (42,1)	14 (82,4)	6,4	(1,4 - 30.1)	0,018
Otras infecciones respiratorias	5 (62,5)	2 (33,3)			NS
Infección urinaria	1 (16,7)	3 (33,3)			NS
Infección abdominal	2 (16,7)	3 (60)			NS
SNC	3 (100)	2 (66,7)			NS

No se observaron diferencias en los pacientes que fallecieron por KPRC en cuanto a las comorbilidades previas que presentaban (Tabla 35). Sin



embargo encontramos que los pacientes que habían desarrollado antes de la infección por KPRC complicaciones cardiovasculares o complicaciones infecciosas de origen respiratorio tuvieron una mayor mortalidad (75,9 %; $p = 0,002$, 33,3 %; $p = 0,053$, respectivamente) (Tabla 36). Por el contrario no encontramos diferencias a favor de una mayor mortalidad por el uso previo de dispositivos invasivos (Tabla 37).



Tabla 35. Factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por KPRC. Comorbilidades.

Comorbilidades	Supervivientes N = 19 n (%)	Exitus N=27 n(%)	OR	(IC 95%)	p
Enfermedad cardiovascular					
HTA	9 (50)	9 (50)	0,58	(0,17 - 1,97)	0,39
Cardiopatía isquémica	0	4 (100)			
Cardiopatía valvular	3 (50)	3 (50)	0,69	(0,12 - 3,89)	0,68
Insuficiencia cardíaca	0	3 (100)			
Otras enf. cardiovasculares	1 (20)	4 (80)	3,27	(0,33 - 31,93)	0,308
Enfermedades pulmonares	3 (37,5)	5 (62,5)	1,27	(0,26 - 6,11)	0,76
EPOC	0	2 (100)			
Otras	3 (50)	3 (50)	0,69	(0,12 - 3,89)	0,68
Diabetes Mellitus	1 (12,5)	7 (87,5)	6,63	(0,74 - 59,3)	0,091
Tumores malignos	5 (41,7)	7 (58,3)	1,032	(0,27 - 3,9)	0,964
Trasplante	1 (50%)				
TOS	1 (50%)	1 (50)	1,38	(0,27 - 3,9)	0,964
Enfermedades renal	0	3 (100)			
Insuficiencia renal crónica	0	3 (100)			
Enfermedades hepáticas	2 (40)	3 (60)	1,1	(0,16 - 7,38)	0,915
Enfermedades hematológicas	0	3 (100)			
Enfermedades autoinmunes	2(100)	0			0,999
Enfermedades neurológicas	2 (50)	2 (50)	0,708	(0,09 - 5,53)	0,742
Inmunodepresión	1 (16,7)	5 (83,3)	4,28	(0,45 - 40,15)	0,202
Antecedentes quirúrgicos	7 (43,8)	9 (56,2)	0,908	(0,26 - 3,11)	0,878



Tabla 36. Factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por KPRC. Complicaciones previas a la infección.

Complicaciones previas	Supervivientes N = 19 n (%)	Exitus N=27 n(%)	OR	(IC 95%)	p
Cardiovasculares	7 (24,1)	22 (75,9)	9,42	(2,28 - 38,83)	0,002
Respiratorias (no infecciosas)	18 (41,9)	25 (58,1)	1,38	(0,08 - 23,7)	0,82
Renales	10 (45,5)	26 (54,5)			0,767
Hepáticas	1 (14,3)	6 (85,7)	0,77	(0,23 - 2,52)	0,668
Hematológicas	4 (44,4)	5 (55,6)	0,89	(0,2 3,9)	0,88
Neurológicas	4 (36,4)	7 (63,6)	1,38	(0,34 - 5,61)	0,652
Quirúrgicas	6 (42,9)	8 (57,1)	0,96	(0,26 - 3,45)	0,954
Infecciosas	9 (42,9)	12 (57,1)	0,95	(0,29 - 3,11)	0,936
Bacteriemia primaria	1 (25)	3 (75)	2,3	(0,22 - 24,5)	0,476
Infección de catéter	1 (100)	0			
Infección respiratoria (todos los tipos)	8 (66,7)	4 (33,3)	0,25	(0,06 - 1,01)	0,053
Infección abdominal	2 (40)	3 (60)	1,109	(0,16 - 7,38)	0,915
Infección urinaria	0	1 (100)			1
Otros focos	0	3 (100)			0,252



Tabla 37. Factores pronósticos de mortalidad en los pacientes infectados por KPRC. Procedimientos invasivos y tratamientos alternativos previos a la infección.

	Supervivientes N = 19 n (%)	Exitus N=27 n(%)	OR	(IC 95%)	p
Otros procedimientos terapéuticos					
Transfusiones	15 (40,5)	22 (59,5)	1,95	(0,38 - 10,02)	0,421
Inmunosupresión	3 (25)	9 (75)	2,82	(0,64 - 12,33)	0,168
Díálisis	4 (33,3)	8 (66,7)	1,76	(0,44 - 7,06)	0,422
Procedimientos invasivos					
Catéter venoso central	19 (45,2)	23 (54,8)			0,498
Catéter arterial	18 (41,9)	25 (58,1)			0,432
Sonda vesical	19 (43,2)	25 (56,8)			1
Traqueotomía	12 (44,4)	15 (55,6)	0,875	(0,25 - 2,98)	0,831
Nutrición parenteral	16 (44,4)	20 (55,6)	0,75	(0,15 - 3,62)	0,72
Sonda nasogástrica	16 (42,1)	22 (57,9)	1,37	(0,24 - 7,71)	0,717
Ventilación mecánica	18 (40,9)	26 (59,1)			0,422

En el análisis multivariante de los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con infección por KPRC encontramos que, ajustado por los índices de Charlson y APACHE II en las 48 horas previas a la infección, el haber presentado neumonía por *K. pneumoniae* (OR 9,32) y el haber presentado alguna complicación cardiovascular antes del cultivo positivo para la infección por KPRC (OR 12,6) se comportaban como los principales factores



pronósticos independientes (Tabla 38).

Tabla 38. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes infectados por KPRC. Análisis multivariante.

Variable	OR	IC (95%)	p
Complicaciones cardiovasculares previas a la infección	12,64	(2,14 - 74,73)	0,005
Neumonía por KPRC	9,32	(1,44 - 60,26)	0,019

5.4 EFECTOS DE LA INFECCIÓN POR KPRC SOBRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LA ESTANCIA EN UCI.

Respecto a la estancia hospitalaria post infección, los pacientes con infección por KPRC mostraron una estancia más prolongada que la de los pacientes infectados por KPSC, aunque sin alcanzar diferencias significativas (mediana 75 días vs 64 días; $p = 0,087$). Asimismo, los pacientes infectados por KPRC mostraron una estancia post-infección en UCI superior a la de los infectados por KPSC (estancia promedio 23,8 días vs 16,5 días; $p = 0,075$),



sin alcanzar significación estadística (Tabla 39)

Tabla 39. Duración de la estancia hospitalaria de los pacientes infectados por *K. pneumoniae*

	Infectados por KPSC (N= 52)	Infectados por KPRC (N= 46)	p
Estancia hospitalaria post-infección, media (DE)	46,52 (44,14)	50,91(59,75)	0,678
Estancia en UCI post-infección, media (DE)	16,48 (16,46)	23,8 (23,71)	0,075

5.4.1 ESTANCIA HOSPITALARIA POSTINFECCION ATRIBUIBLE A LA INFECCIÓN POR KPRC.

Las estancia hospitalaria post-infección no estaba asociada con la edad, el servicio de ingreso, los antecedentes de ingreso hospitalario previo, el motivo de ingreso, las diferentes localizaciones de la infección, ni con el tratamiento empírico inadecuado. Sin embargo, sí observamos una mayor estancia hospitalaria post-infección para las mujeres (68,2 días $p = 0,007$) frente a los varones, para los pacientes que sobrevivieron frente a los fallecidos (66,2 días vs 28,6 días; $p < 0,001$); así como para los pacientes



que necesitaron ventilación mecánica y para los que presentaban comorbilidades como cardiopatía valvular o enfermedad hepática previa (Tabla 40).

Tabla 40. Factores asociados a la prolongación de la estancia hospitalaria post-infección

Variables	Días post infección media (DE)	p
Sexo		0,007
Varón	38,6 (35)	
Mujer	68,2 (71,3)	
Exitus		<0,001
No	66,23 (59,3)	
Si	28,6 (32,1)	
Cardiopatía valvular		0,039
No	53,51(55,2)	
Si	25,05 (18,3)	
Enfermedad hepática		0,024
No	44,6 (46,7)	
Si	83,4 (79,6)	
Ventilación mecánica		0,047
No	79,4 (86,3)	
Si	45,1 (45,8)	

La diferencia de estancias hospitalaria post-infección entre los dos



grupos de pacientes infectados (por KPRC y KPSC), ajustado para factores de confusión, mediante análisis multivariante no arrojó diferencias significativas entre ambos grupos (diferencia de 3,7 días; $p = 0,732$).

5.4.2 ESTANCIA EN UCI POSTINFECCION ATRIBUIBLE A LA INFECCIÓN POR KPRC.

La estancia en UCI post-infección fue significativamente mayor para los pacientes trasplantados (36,9 días) frente a los que ingresaron por motivos quirúrgicos (16,6 días) o por otras causas (17,1 días). También lo fue para los pacientes que desarrollaron neumonía, para los que presentaron complicaciones clínicas previas a la infección, como fueron las complicaciones respiratorias, renales o hematológicas, y para aquellos que habían recibido tratamiento inmunosupresor, nutrición parenteral o diálisis (Tabla 41).



Tabla 41. Factores asociados a la prolongación de la estancia en UCI después de la infección

Factores	Días de estancia post-infección Media (DE)	P
Motivo de ingreso		0,002
Cirugía	16,6 (14,8)	
Trasplante	36,9 (32,9)	
Otros	17,1 (16,7)	
Neumonía		0,004
No	15,4 (13,7)	
Si	27,7 (27)	
<u>Complicaciones clínicas previas a la infección</u>		
Respiratorias		0,036
No	7,8 (8,4)	
Si	21,5 (21)	
Renales		0,003
No	14,6 (14,9)	
Si	26,7 (24,3)	
Hematológicas		0,001
No	16,2 (14,9)	
Si	31,9 (29,8)	
<u>Procedimientos terapéuticos</u>		
Inmunosupresión		0,001
No	16,5 (15,7)	
Si	34 (30,3)	
Díalisis		0,011
No	17,3 (17,9)	
Si	29,9 (26,2)	
<u>Procedimientos invasivos</u>		
Nutrición parenteral		0,043
No	14,7 (16,9)	
Si	23,3 (22)	



La diferencia de estancia en UCI post-infección entre los pacientes infectados por KPRC y los infectados por KPSC, ajustada para factores de confusión (índices de Charlson, APACHE II y complicaciones hematológicas), mostró que los pacientes infectados por KPRC tenían una estancia en UCI después de la infección superior en 8,2 días ($p = 0,039$) frente a la de los pacientes infectados por KPSC (Tabla 42).

Tabla 42. Efectos de la infección por KPRC sobre la estancia total en UCI. Análisis multivariante

	Diferencia de estancias	Error estándar	t	p
Pacientes con infección por KPRC	8,2	3,9	2,09	0,039

Ajustada para índices de Charlson, APACHE II previo a la infección y complicaciones hematológicas.



5.5 EFECTO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO SOBRE LA MORTALIDAD Y SOBRE LA ESTANCIA POST-INFECCIÓN.

Observamos que el tratamiento empírico inadecuado en las primeras 72 horas no se asoció a mayor mortalidad, ni en los pacientes con infección por KPSC, ni en los pacientes con infección por KPRC (Tabla 43).

Tabla 43. Mortalidad según tratamiento empírico inadecuado en los pacientes con infección por *K. pneumoniae*.

	Mortalidad			
	Infectados por KPSC (N=52) n (%)		Infectados por KPRC (N= 46) n (%)	
Tratamiento empírico inadecuado		p= 0,319		P=0,493
Si	2 (28,6%)		7 (50%)	
No	17 (37,8%)		20 (62,5%)	

En el análisis multivariante, ajustado por índice de Charlson y APACHE II previo a la infección y por neumonía, para ver el efecto del tratamiento



empírico inadecuado sobre la mortalidad en los pacientes infectados por KPRC siguieron sin observarse diferencias significativas para la mortalidad (Tabla 44).

Tabla 44. Análisis multivariante para tratamiento empírico inadecuado en pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente. Mortalidad.

Variable	OR	IC (95%)	P
Tratamiento empírico inadecuado	0,70	(0,15- 3,18)	0,643
Neumonía	6,49	1,37-30,65	0,018
Índice de Charlson	1,02	0,92-1,13	0,696
APACHE II a las 48h	1,12	1,01-1,24	0,033

Respecto al efecto del tratamiento empírico inadecuado sobre la estancia hospitalaria posterior a la infección no se observó que se asociara a la prolongación de la misma. Sí se observó que los pacientes que recibieron tratamiento empírico inadecuado tuvieron una estancia post infección en UCI más corta que la de los pacientes con tratamiento empírico adecuado (Tabla 45). Sin embargo en el análisis multivariante ajustando por índice de



Charlson, APACHE II antes de la infección y neumonía, el tratamiento empírico inadecuado no muestra una asociación significativa con una diferente estancia en UCI después de la infección (coeficiente de regresión para medianas -4,25 días, IC_{95%} -13,93 – 5,43; p = 0.380) (Tabla 46).

Tabla 45 Efecto del tratamiento empírico inadecuado sobre la estancia hospitalaria y en UCI posterior a la infección por KPRC.

	Tratamiento empírico inadecuado		p
	Si	No	
Estancia hospitalaria post-infección, mediana (rango intercuartílico)	20,5 (11,75 – 34)	43,5 (15 – 71,75)	0,73
Estancia en UCI post-infección, mediana (rango intercuartílico)	10 (6,25 – 19,75)	21 (11,25 – 39,75)	0,017

Tabla 46. Efecto del tratamiento empírico inadecuado sobre la duración de la hospitalización post-infección en UCI. Análisis multivariante.

Estancia post-infección en UCI				
Variables	Coeficiente	Error estándar	t	p
Tto empírico inadecuado	-4, 25	4,79	-0,89	0,380
Neumonía	11,5	4,54	2,53	0,025
Índice de Charlson	- 0,14	0,21	-0,07	0,948
APACHE II a las 48h	0,104	0,29	0,32	0,728



6. DISCUSIÓN



6.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y DE EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR KPRC.

Las características epidemiológicas y la evolución clínica de los pacientes con infección por KPRC de nuestro estudio muestran determinadas diferencias con las de los pacientes estudiados en otros estudios.

Nuestro estudio se centra en pacientes de unidades de cuidados intensivos con infección o colonización por *K. pneumoniae*. Pocos son los estudios que de manera única se centran en esta población (Kontopidou 2014, Sbrana 2013, Souli 2010, Moulodi 2010, Maltezou 2009). En ellos, la media de edad de los pacientes oscila entre los 53 y los 66 años, similar a la de nuestro estudio (62 años) y predominan los varones 56 % - 76 %, al igual que encontramos en el presente trabajo (63 %). Las infecciones que con mas frecuencia aparecen en estos estudios fueron las bacteriemias, tanto primarias como secundarias y las infecciones del tracto respiratorio, fundamentalmente neumonías asociadas a la ventilación mecánica. En nuestro estudio predominaron las infecciones respiratorias y del tracto



urinario. Asimismo, encontramos que la gravedad de los pacientes en el momento del ingreso en UCI en la mayor parte de estos estudios fue elevada (puntuaciones de APACHE II entre 18 - 21 puntos), al igual que en nuestros pacientes (APACHE II medio de 19 puntos). Todos los pacientes compartían múltiples comorbilidades en el momento del ingreso, la mayor parte de ellos estuvieron sometidos a ventilación mecánica, eran portadores de un catéter venoso central y todos ellos habían recibido tratamiento previo con otros antibióticos como quinolonas, aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera generación, piperacilina-tazobactam y carbapenemas (Kontopidou 2014, Sbrana 2013, Souli 2010, Moulodi 2010, Maltezou 2009).

De todos estos estudios, cabe destacar que el único que difiere ligeramente en las características de los pacientes estudiados era el de Sbrana (Sbrana 2013). La población de este estudio es comparable a la del resto de los estudios en cuanto a edad, género, gravedad al ingreso y localización de la infección. Sin embargo, las comorbilidades de estos pacientes eran menos frecuentes que en el resto de estudios, dado que la mayor parte de los sujetos incluidos eran pacientes politraumatizados.

La mayor parte de los estudios incluían pacientes con infecciones por



KPRC, salvo algunos de ellos en lo que incluían también a pacientes colonizados o exclusivamente colonizados, sin infección (Paño-Pardo 2013, Shilo 2012, Borer 2012, Sanchez-Romero 2011, Gregory 2010, Wiener-Well 2009, Kwak 2005,) o no especificaban si había infección (Gasink 2009, Schwaber 2008).

Sin embargo, en la literatura científica, la mayor parte de los estudios incluyeron a pacientes hospitalizados fuera de las unidades de cuidados intensivos. En ellos, la mayor parte de las infecciones por KPRC eran de origen nosocomial, la media de edad y la frecuencia de comorbilidades en el momento del ingreso era muy similar en la mayoría de ellos (Correa 2013, Paño-Pardo 2013, Navarro-San Francisco 2012, Shilo 2012, Qureshi 2012, Borer 2012, Rihani 2012, Rung Huang 2012, Capone 2012, Zarkotou 2011, Ben-David 2011, Daikos 2010, Gregory 2010, Nguyen 2010, Souli 2010, Hussein 2009, Daikos 2009, Gasink 2009, Borer 2009, Patel 2008, Schwaber 2008, Tumbarello 2007, Falagas 2007, Cordova 2006, Kwak 2005, Bratu 2005). Respecto a la gravedad de los pacientes, han sido diferentes los índices de clasificación utilizados, lo que presenta una dificultad adicional para su comparación. Sin embargo, algunos de los estudios reflejaban



índices de gravedad similares a los de nuestros pacientes. (Correa 2013, Paño Pardo 2013, Navarro-San Francisco 2012, Qureshi 2012, Rihani 2012, Moulodi 2010, Gasink 2009, , Schwaber 2008, Tumbarello 2007).

Estos autores encuentran que las infecciones por KPSC estaban más frecuentemente asociadas a las infecciones del tracto urinario. Por el contrario las infecciones más frecuentemente asociadas a KPRC eran las bacteriemias, las infecciones respiratorias y las infecciones intra-abdominales.

En estos estudios el uso de dispositivos tales como catéter venoso central o ventilación mecánica fueron algo menos frecuentes que en nuestro trabajo. En nuestros pacientes la presencia de estos dispositivos fue más frecuente en los pacientes con infección por KPRC.

La estancia previa en UCI de la mayoría de los pacientes de estos estudios varió entre el 18 % y el 78 %. No obstante, en este porcentaje, la duración de la estancia era más prolongada en los casos de infección por KPRC que por KPSC (Correa 2013, Paño-Pardo 2013, Navarro-San Francisco 2012, Shilo 2012, Qureshi 2012, Borer 2012, Rihani 2012, Capone 2012, Zarkotou 2011, Ben-David 2011, Daikos 2010, Gregory 2010, Nguyen 2010,



Souli 2010, Hussein 2009, Daikos 2009, Gasink 2009, Borer 2009, Patel 2008, Schwaber 2008, Falagas 2007, Tumbarello 2007, Cordova 2006, Kwak 2005).

La mayor parte de los pacientes que se infectaron por KPRC habían recibidos tratamientos antibióticos previos con quinolonas, cefalosporinas, carbapenemas y piperacilina-tazobactam (Correa 2013, Navarro-San Francisco 2013, Shilo 2013, Ben-David 2012, Qureshi 2012, Borer 2012, Zarkotou 2011, Daikos 2010, Gregory 2010, Nguyen 2010, Hussein 2009, Daikos 2009, Gasink 2009, Borer 2009, Patel 2008, Schwaber 2008, Falagas 2007, Tumbarello 2007, Kwak 2005).

6.2 FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES DE ADQUIRIR KPRC Y DE DESARROLLAR INFECCIÓN POR KPRC

6.2.1 FACTORES DE RIESGO DE ADQUISICION KPRC

Diferentes estudios se han llevado a cabo a lo largo de los últimos años



para identificar los potenciales factores de riesgo para la adquisición de *K. pneumoniae* multiresistente. El conocimiento de estos factores resulta de gran importancia para la prevención de la infección.

En el análisis univariante de nuestro estudio observamos que el ingreso por una causa quirúrgica, el tratamiento inmunosupresor o las complicaciones respiratorias previas a la infección se asociaba a una mayor probabilidad de adquirir *K. pneumoniae* resistente. También observamos que las transfusiones o los procedimientos invasivos tales como catéter venoso central, catéter arterial, sonda vesical, traqueotomía, sonda nasogástrica, nutrición parenteral o ventilación mecánica, se asociaba significativamente al riesgo de adquirir KPRC. Sin embargo, en el análisis ajustado, observamos que los principales factores de riesgo de adquirir KPRC fueron la traqueotomía y la nutrición parenteral. Lo que concuerda con otro estudio en el que el grupo de comparación eran pacientes de UCI sin infección por *K. pneumoniae* (Sánchez-Romero 2011).

En el resto de estudios, se han identificado como principales factores de riesgo independientes el uso de antibióticos previos, especialmente de amino penicilinas o de vancomicina (Wiener-Well 2009), el encamamiento



prolongado o la institucionalización previa (Borer 2012), la incontinencia urinaria o la mayor estancia hospitalaria (Wiener-Well 2009). Otros factores que se han visto que pueden favorecer la colonización por KPRC son la presencia de gastrostomía, padecer insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular o padecer demencia (Borer 2012). Gregory (Gregory 2010), encuentra varios factores de adquisición no descritos previamente como son la heridas, procedimientos quirúrgicos o la propia hospitalización en diferentes servicios hospitalarios. Schwaber (Schawber 2008) apunta que un estado funcional deteriorado y una estancia prolongada en la UCI, pueden contribuir a adquirir esta bacteria resistente.

Respecto a la prolongación de la estancia hospitalaria y en UCI como factor predisponente de adquisición de la bacteria resistente, encontramos en nuestro trabajo que el periodo de hospitalización o en UCI hasta que los pacientes adquieren KPRC era muy largo (25 días y 17 días de estancia mediana, respectivamente). Sin embargo dado que el grupo de comparación era el de pacientes con KPSC y que estos pacientes muestran también una estancia hospitalaria muy prolongada hasta que adquieren la bacteria (14 días de mediana), no hemos podido analizar el efecto de la estancia sobre el



riesgo de adquirir la KPRC.

Así mismo, se ha observado que la exposición previa a antibióticos predispone a adquirir KPRC (Sánchez-Romero 2011, Gasink 2009, Wiener-Well 2009, Schwaber 2008, Kwak 2005). En nuestro estudio la exposición previa a quinolonas, piperacilina/tazobactam y linezolid se comportaban como factores predisponentes para la adquisición de la bacteria (colonización o infección). Otros estudios han encontrado hallazgos similares, donde se encuentra asociación con la exposición previa a quinolonas (Schwaber 2008), a glicopéptidos (Sánchez-Romero 2011), a cefalosporinas de espectro extendido (Sánchez-Romero 2011, Kwak 2005) o carbapenemas (Kwak 2005). Sin embargo, Kwak (Kwak 2005), observó en su estudio que las quinolonas podrían tener un efecto protector sobre la adquisición de KPRC, efecto que no ha sido puesto de manifiesto por ningún otro estudio. De hecho, la mayor parte de los estudios han encontrado que la utilización previa de fluoroquinolonas estaba asociada a un mayor riesgo de adquirir o infectarse por cepas de *Klebsiella* resistentes a las carbapenemas (Gasink 2009, Hussein 2009, Schwaber 2008, Falagas 2007).

Hay dos estudios que analizaron los factores de adquisición en



enterobacterias resistentes a ertapenem. Los autores observaron que la estancia en UCI (Hyle 2010, Sz-Rung 2014), la colonización previa por enterococo resistente a vancomicina, la presencia de catéter venoso central (Hyle 2010), la ventilación mecánica (Hyle 2010, Sz-Rung 2014) y la exposición a cualquier antibiótico 30 días antes cultivo positivo, pero especialmente a B-lactámicos y a carbapenemas (Hyle 2010, Sz-Rung 2014), se asociaban a un mayor riesgo de adquirir una bacteria resistente. Sin embargo, el número de pacientes infectados con KPRC era reducido en ambos estudios.

Se ha visto que aunque los bacilos gramnegativos no se encuentran con frecuencia en los cultivos faríngeos de gente sana, la colonización aumenta de manera exponencial en los pacientes con acidosis, alcoholismo, azoemia, coma, diabetes mellitus, hipotensión, leucocitosis, leucopenia, enfermedades pulmonares, portadores de sonda nasogástrica o de tubo endotraqueal y en pacientes que reciben antibióticos. (Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia 2003).

Los pacientes con una estancia en UCI muy alargada, como en nuestro



estudio (mediana de 17 días), que es muy superior a los 7 días de mediana descritos habitualmente en las UCIs de nuestro medio, recibirían un mayor número de manipulaciones y tendrían mayores oportunidades de adquirir y colonizarse por la cepa resistente que esté circulando en la unidad. Esto podría ser debido a diferentes mecanismos:

- Los pacientes sometidos a ventilación mecánica tienen mayor riesgo de colonizarse por microorganismos resistentes: son sometidos a frecuentes manipulaciones de la vía aérea, presentan una mayor susceptibilidad a colonizarse a través de inhalaciones de aerosoles contaminados por la bacteria resistente, tienen mayor riesgo de sufrir microaspiraciones orofaríngeas por disminución del nivel de conciencia, enfermedades o cirugías digestivas o instrumentación del tracto gastrointestinal y por tanto presentan alteración en los mecanismos de defensa frente a los microorganismos de las vías respiratorias. (Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia 2003)

- En determinados pacientes con entidades graves tales como sepsis, grandes quemaduras, politraumas, cirugía abdominal, ileo,



hemorragias digestivas altas, trastornos malabsortivos u otros, pueden presentar disfunción gastrointestinal en la que la nutrición enteral esté contraindicada y por tanto necesiten nutrición parenteral. Estos pacientes, tanto por la disfunción de la barrera intestinal como por la posible alteración de la nutrición que puede estar asociada, podrían tener una alteración de los mecanismos de homeostasis del microbioma intestinal y ser más susceptibles a la colonización.

- Si además estos pacientes están sometidos a tratamientos antimicrobianos de amplio espectro, que van a reducir la flora competidora, el riesgo de adquirir KPRC estaría aumentado.

6.2.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCION KPRC

En los diferentes estudios que analizan los factores de riesgo de infección, la mayoría de los casos procedían de los diferentes departamentos hospitalarios, con pacientes cuya estancia en UCI osciló entre el 34 % y el 100 %. (Gómez-Rueda 2014, Correa 2013, , Wu 2011, Daikos 2010, Borer 2012, Gasink 2009, Hussein 2009, Patel 2008, Falagas 2007). Solamente



hemos encontrado un estudio que haya analizado a pacientes exclusivamente de unidades de cuidados intensivos con grupo control en estas mismas unidades (Moulodi 2012), y que por tanto sea directamente comparable con nuestro trabajo.

También encontramos diferencias en cuanto a la localización de la infección. En nuestro estudio las localizaciones de infección más frecuentes fueron las respiratorias y las del tracto urinario. Los estudios de Moulodi (Moulodi 2010) y Daikos (Daikos 2010) se centraron exclusivamente en bacteriemias, por el contrario en el estudio Falagas (Falagas 2007) predominaban también las bacteriemias pero incluyeron también numerosas infecciones respiratorias e infecciones del tracto urinario. En los estudios de Correa (Correa 2013) y Hussein (Hussein 2009) predominaban las infecciones del tracto urinario y en el de Patel (Patel 2008) la infecciones más frecuentes eran las intrabdominales.

Varios estudios coinciden en que una mayor gravedad de la enfermedad al ingreso, medida bien por el APACHE II o bien por otros índices como el APR-DRG, era un factor predisponente para la infección por KPRC



(Moulodi 2010, Gasink 2009). Otros factores de riesgo, propios del paciente, han sido descritos: la edad avanzada (Navarro-San Francisco 2012, Wu 2011), género femenino, padecer una enfermedad cardiovascular (Echeverri-Toro 2012), la colonización previa por el microorganismo (Gómez-Rueda 2014), trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas (Nguyen 2010, Patel 2008), tumor de órgano sólido, diabetes mellitus (Borer 2012). Falagas (Falagas 2010) observó una mayor incidencia de infecciones por KPRC en los pacientes EPOC, sin embargo en este trabajo se ha observado que la presencia de EPOC era más frecuente en los pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* no resistente. La presencia de ventilación mecánica, de dispositivos o procedimientos invasivos tales como la implantación un catéter central (venoso o arterial) y su uso prolongado, sonda vesical, traqueotomía o nutrición parenteral, como en nuestro estudio, constituyen factores de riesgo (Correa 2013, Borer 2012, Wu 2011, Daikos 2010, Gasink 2009, Hussein 2009, Patel 2008, Falagas 2007).

La presencia de traqueotomía es más frecuente en los pacientes que reciben ventilación asistida de duración superior a las 48 horas. La traqueotomía y la prolongación de la ventilación mecánica favorecería la



diseminación de la flora orofaríngea hasta los tramos distales de las vías respiratorias en pacientes que por su patología y tratamientos tienen los mecanismos de aclaramiento de microorganismos de las vías respiratorias alterados, y todo ello conllevaría un mayor riesgo de infección.

Muchas de las características que hemos descrito, tales como la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la gravedad de la infección, el traslado de pacientes entre unidades, la hospitalización prolongada, haber sido sometido a cirugía o a un trasplante, la exposición a procedimientos invasivos o a antibióticos, especialmente cefalosporinas, ya habían sido descritas previamente como factores de riesgo para la infección por otras bacterias multirresistentes tales como *S. aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* resistente a vancomicina, bacilos gram negativos multirresistentes y *Candida Spp* o *Clostridium difficile* (Safdar 2002). La presencia de procedimientos y dispositivos invasivos juegan un papel determinante en aumentar el riesgo de adquirir una infección de origen nosocomial en pacientes con enfermedades subyacentes (Safdar 2002), al actuar como puerta entrada para la infección y al favorecer, debido a las frecuentes manipulaciones del personal, la transferencia de las bacterias



resistentes desde otros pacientes o reservorios ambientales.

La estancia en UCI ha sido identificada como otro de los principales factores de riesgo para infectarse en la mayoría de los estudios (Wu 2011, Daikos 2010, Hussein 2009, Patel 2008, Falagas 2007). En nuestro estudio también observamos las estancias medias en la UCI y en el hospital hasta que los pacientes desarrollaron la infección por KPRC fueron muy largas (21 días y 31 días, respectivamente). Los pacientes que se encuentran en la UCIs habitualmente presentan múltiples comorbilidades, pueden alcanzar importantes estados de inmunosupresión bien por los tratamientos a los que son sometidos, bien por su propia patología de base y además reciben manipulaciones secundarias a procedimientos invasivos. Con una estancia, además prolongada, el tiempo al que son sometidos a diferentes ciclos de antibióticos aumenta. Por lo que cuanto mayor es el tiempo que los pacientes pasan en una unidad en la que existe KPRC, mayor es la probabilidad de que adquieran la bacteria y eventualmente desarrollen infección.

Finalmente, la mayor parte de los estudios coinciden en que la exposición previa a antibióticos predispone a infectarse con KPRC. El tratamiento antibiótico previo con quinolonas o betalactámicos con



inhibidores de betalactamasas, podrían seleccionar las cepas resistentes que adquirirían estos pacientes, tras estancias muy prolongadas en unidades donde existen pacientes con KPRC. En nuestro estudio la exposición a quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y linezolid, se asoció a un mayor riesgo de infectarse por KPRC. Estos hallazgos están en concordancia con estudios previos donde el uso previo de quinolonas (Gasink 2009, Hussein 2009, Falagas 2007), cefalosporinas de amplio espectro (Echeverri-Toro 2012, Gasink 2009, Patel 2008), piperacilina/tazobactam (Borer 2012, Falagas 2007), carbapenemas (Gómez-Rueda 2014, Echeverri-Toro 2012, Wu 2011, Daikos 2010, Hyle 2010, Hussein 2009, Patel 2008) y glicopéptidos (Wu 2011) fueron identificados como factores de riesgo de infección por KPRC. Por el contrario, Gómez Rueda (Gómez-Rueda 2014), analizó específicamente la exposición a quinolonas como factor de riesgo de infección y no encontró que su uso fuera un factor de riesgo independiente de infección. Respecto al uso previo de las carbapenemas, estos antibióticos podrían ejercer una presión sobre el microbioma bacteriano del paciente, seleccionando las cepas resistentes a las carbapenemas que predominarían sobre el resto, tanto en el tracto gastrointestinal como en otras



localizaciones. De esta forma estas bacterias resistentes podrían acceder, aprovechando las puertas de entrada al microorganismo (ruptura de piel y mucosas por heridas, dispositivos intravasculares, catéteres respiratorios y urinarios...) al torrente circulatorio, al tracto respiratorio inferior u otros órganos condicionando un aumento de la probabilidad de originar infección (Borer 2012). El estudio de Wu (Wu 2011) identificó que el tratamiento previo con linezolid se asoció a un mayor riesgo de infección por KPRC. Los estudios de Kwak (Kwak 2005) y Falagas (Falagas 2007), en su análisis univariante también identificaron a los glicopéptidos como una factor de riesgo de infección, sin embargo ajustado en el análisis multivariante no obtuvieron asociación significativa. Pultz (Pultz 2005) realizó un experimento en ratones administrándoles vancomicina subcutánea mientras inyectaban *K. pneumoniae* productora de BLEEs vía parenteral. Observó que el tratamiento con vancomicina producía una alteración de la microflora anaeróbica intestinal que favorecía la colonización por *K. pneumoniae*. Está menos estudiado porqué el linezolid puede aumentar el riesgo de infección pero este mecanismo podría justificar por qué es un factor de riesgo de infección por KPRC. El uso de glicopéptidos podría alterar el equilibrio entre grampositivos



y gramnegativos de los pacientes, favoreciendo el predominio de bacilos gramnegativos en la superficie de piel y mucosas, y por tanto una mayor vulnerabilidad frente a KPRC.

En resumen pacientes en unidades de cuidados intensivos con múltiples comorbilidades y gravedad al ingreso que además presenten una estancia prolongada en la UCI, en donde estén expuestos a tratamientos terapéuticos como son la necesidad de nutrición parenteral, que necesiten ventilación mecánica de larga duración y que reciban múltiples tratamientos antibióticos, especialmente con antibióticos de amplio espectro, aumentarían tanto su riesgo de adquirir la bacteria como, finalmente, de desarrollar infección.

En la tabla siguiente se resumen los factores de riesgo independientes de adquirir y de desarrollar infección por KPRC. (Tabla 47)



Tabla 47. Factores factores de riesgo independientes de adquirir y de infectarse por KPRC

Factores de Riesgo		
	Adquisición de KPRC	Infección por KPRC
	Pacientes infectados o colonizados por <i>K. pneumoniae</i>	Pacientes infectados por <i>K. pneumoniae</i>
Grupos de comparación	Infect/colonizados KPRC (94)	Infectados KPRC (46)
	Infect/colonizados por KPSC (79)	Infectados KPSC (52)
Variables		
Traqueotomía	SI	SI
Nutrición parenteral	SI	SI
Antibióticos previos		
Quinolonas	SI	SI
Cefalosporinas 3^a		SI
Piperacilina/Tazobactam	SI	
Linezolid	SI	SI



6.3 MORTALIDAD DE LA INFECCIÓN POR KPRC.

6.3.1 MORTALIDAD CRUDA

El incremento en la frecuencia de infecciones por cepas resistentes, así como la falta de nuevos fármacos frente a ellas es una situación cada vez más frecuente y comprometida para el clínico. En los últimos años se han publicado diferentes estudios cuyos objetivos eran averiguar si las infecciones por BGN multirresistentes se asociaban con un incremento de la mortalidad e identificar los principales factores pronósticos de mortalidad en estas infecciones.

La mortalidad asociada a la infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas varía en los diferentes estudios que hay disponibles en la bibliografía. En nuestro estudio encontramos que la mortalidad bruta de los pacientes infectados por KPRC, durante su estancia en la UCI, fue del 58,7 % (IC_{95%} 44,1 % - 72,2 %) frente al 36,5 % (IC_{95%} 24,3 % - 50,2 %) de los infectados por la cepa sensible. Los paciente



infectados por KPRC, frente a los pacientes infectados por KPSC, tuvieron un mayor riesgo de mortalidad ajustado por Charlson y APACHE II a las 48 horas de la infección (OR 2,5; IC_{95%} 1,11 - 5,72). Esta mortalidad fue muy elevada pero se situó dentro del rango encontrado por otros autores en pacientes de unidades de cuidados intensivos. En estos estudios se encontró que la mortalidad cruda oscilaba entre el entre un 14 % y 68 % (Kontopidou 2014, Sbrana 2013, Moulodi 2010, Maltezou 2009). La menor mortalidad observada en el estudio de Sbrana (Sbrana 2013), del 14 %, se justifica porque se trataban de pacientes jóvenes politraumatizados sin comorbilidad ni inmunosupresión asociada (Sbrana 2013).

La mortalidad de nuestro grupo de pacientes también se encuentra dentro del rango de la encontrada por otros estudios realizados en pacientes infectados por KPRC procedentes de otras unidades diferentes de las de cuidados intensivos. Estos estudios encontraron cifras de mortalidad hospitalaria situadas entre 27,5 % - 72,7 % (Huang 2014, Paño-Pardo 2013, Correa 2013, Borer 2012, Navarro-San Francisco 2012, Rihani 2012, Qureshi 2012, Zarkotou 2011, Gregory 2010, Souli 2010, Nguyen 2010, Borer 2009, Gasink 2009, Hussein 2009, Patel 2008, Schwaber 2008, Falagas 2007,



Tumbarello 2007, Bratu 2005, Kwak 2005).

En el estudio de Mouloudi (Moloudi 2010) se incluyeron pacientes exclusivamente de unidades de cuidados intensivos, con bacteriemia por KPRC y se analizó tanto la mortalidad en UCI como la intrahospitalaria. En este estudio se realizaron ajustes por factores de gravedad de la enfermedad mediante el APACHE II en el momento de ingresar en la UCI, y mediante la escala SOFA en el momento de la infección. La mortalidad cruda en UCI para las infecciones por KPRC fue de un 68 % (y de un 79 % para la mortalidad intrahospitalaria), algo mayor que la de nuestros pacientes aunque los pacientes de este estudio presentaron una puntuación media en la escala APACHE (26) superior a la de nuestra población.

Kontopidou realizó en el 2013 un estudio observacional en 19 unidades de cuidados intensivos griegas, donde evaluó la mortalidad en UCI y a los 14 días. Se trataba fundamentalmente de pacientes con elevada morbilidad al ingreso, con una puntuación media de 18 puntos en el APACHE II en el momento del ingreso en UCI, donde no ajustaron por factores de gravedad y donde las infecciones por KPRC fueron predominantemente bacteriemias y



neumonías asociadas a ventilación. La mortalidad en UCI encontrada fue de un 51,3 %, muy parecida a la de nuestro estudio y la mortalidad a los 14 días de un 25,2 %.

El estudio de Maltezou comprende una población mixta de pacientes fundamentalmente de la UCI, pero también incluye pacientes tanto de servicios médicos como quirúrgicos, con predominio de neumonías asociadas a ventilación mecánica y bacteriemias. Observaron una mortalidad cruda a los 14 días del 22 %, bastante inferior a la encontrada en el presente trabajo.

La mortalidad cruda hospitalaria de otros estudios publicados, en los que los pacientes procedían de un conjunto variado de servicios hospitalarios, fue entre 27,5 % - 72,7 % (Huang 2014, Paño-Pardo 2013, Correa 2013, Navarro-San Francisco 2012, Borer 2012, Rihani 2012, Qureshi 2012, Zarkotou 2011, Gregory 2010, Souli 2010, Nguyen 2010, Hussein 2009, Gasink 2009, Borer 2009, Schwaber 2008, Patel 2008, Falagas 2007, Tumbarello 2007, Bratu 2005, Kwak 2005). Estos estudios eran bastante heterogéneos, incluyeron una población muy diversa procedente de áreas



médicas y quirúrgicas, pero infrecuentemente de unidades de cuidados intensivos, que era el grupo de pacientes hospitalarios con una mayor mortalidad.

En algunos de estos estudios, se utilizaron índices de gravedad con diferentes sistemas de puntuación: APR-DRG (all patient refined diagnosis related group) (Gasink 2009), índice modificado de McCabe (Schwaber 2008), índice de bacteriemia de Pitt (Navarro-San Francisco 2013, Paño-Pardo 2013), índice SOFA (Correa 2013), APACHE II al ingreso (Correa 2013, Qureshi 2012, Rihani 2012, Tumbarello 2007) y APACHE II modificado en el momento de la infección (Nguyen 2010), pero solo algunos lo utilizaron para el cálculo de la mortalidad atribuible .

6.3.2 MORTALIDAD ATRIBUIBLE.

La tasa de mortalidad atribuible a la infección por KPRC (diferencia de mortalidad entre los pacientes infectados por KPRC y KPSC) fue del 22,2 %. Es decir de cada 100 pacientes infectados por *K. pneumoniae* en nuestras UCIs, 22 pacientes fallecieron por estar infectados por la cepa resistente a



las carbapenemas. En cuanto al porcentaje de fallecidos tras infección por KPRC cuya muerte es atribuible a la infección, fue del 60 % (IC_{95%} 9 % - 83 %), calculada por métodos epidemiológicos (fracción etiológica en los expuestos, ajustada por los índices de APACHE y Charlson) y del 34 % (IC_{95%} 17,6 % - 52,4 %) la estimada por métodos clínicos. Otros autores han encontrado mortalidad atribuible a la infección por KPRC entre el 17 % - 37 % (Moulodi 2010, Souli 2010) para pacientes de UCI, si bien dichos autores no especifican la metodología utilizada para el cálculo, ni si esa mortalidad fue ajustada por índices de gravedad y comorbilidad. Hay que tener en cuenta que la atribución de la mortalidad por métodos clínicos es un método subjetivo y no reproducible, por lo que la variabilidad encontrada puede ser consecuencia de los diferentes criterios utilizados. Para pacientes de servicios diferentes a UCI los valores de mortalidad atribuible publicados oscilan entre el 17 % - 57,7 % (Navarro-San Francisco 2013, Deba-Rihani 2012, Zarkotou 2011, Borer 2009, Patel 2008).

La cantidad de muertes evitables durante el periodo, de no haber habido infecciones por KPRC hubiera sido de 9 fallecidos (IC_{95%} 5 - 14) (calculado por la evaluación del clínico), o de 16 fallecidos (IC_{95%} 3 - 22)



calculado a partir del exceso de riesgo de mortalidad (OR ajustado 2,5).

Aunque la mortalidad no fue homogénea para todas las localizaciones de la infección, otros estudios (Navarro-San Francisco 2012, Qureshi 2012, Ben-David 2011, Moulodi 2010, Nguyen 2010, Borer 2009, Daikos 2009, Tumbarello 2007) se centraron únicamente en bacteriemias, y en estos la mortalidad cruda intrahospitalaria varió entre 29 % - 79 %, y solamente Moloudi (Moulodi 2010) incluyó únicamente a pacientes de UCI. Respecto al resto de localizaciones de infección, otros autores (Paño-Pardo 2013, Capone 2012, Zarkotou 2011, Souli 2010, Falagas 2007, Bratu 2005), estudiaron diferentes localizaciones de la infección, sin embargo en todos ellos las bacteriemias fueron las más frecuentes. En estos estudios la mortalidad cruda intrahospitalaria osciló entre un 30,1 % y un 61,1 %. En algunos estudios la localización más frecuente de la infección fue el tracto urinario (Correa 2013, Rihani 2012, Shilo 2012, Gregory 2010, Gasink 2009, Cordova 2006) y se describen tasas de mortalidad brutas entre el 29 % y el 59 %. Souli (Souli 2010), encuentra una mortalidad cruda del 61 %, siendo las localizaciones de infección más frecuentes las bacteriemias y las infecciones respiratorias mientras que el estudio de Patel (Patel 2008) presenta más infecciones



intrabdominales con una mortalidad intrahospitalaria bruta del 48 %. De todos estos estudios, Capone (Capone 2013) es el único que encuentra ajustando por factores de gravedad que la bacteriemia se asocia con una mayor mortalidad. A diferencia de nuestro estudio en donde solo observamos diferencias significativas para la mortalidad en las neumonías (61,1 % frente a 38,7 % en el resto de infectados; $p = 0,036$).

6.4 FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR KPRC

En nuestro grupo de pacientes infectados por KPRC, encontramos que los principales factores pronósticos de mortalidad, ajustando por APACHE II e índice de Charlson, fueron presentar complicaciones cardiovasculares antes de la infección (OR 12,64, IC_{95%} 2,14 - 74,73; $p = 0,005$) y la neumonía por KPRC (OR 9,32 IC_{95%} 1,44 - 60,26; $p = 0,019$).

En pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos, hubo



fundamentalmente dos estudios que analizaron los factores predictores de mortalidad. Moloudi (Moulodi 2010) observó que no solo la infección por KPRC sino también la gravedad del paciente (medido por la escala SOFA), la edad, antecedentes de trasplante de órgano sólido y bacteriemia eran predictores de mortalidad. Por el contrario Kontopidou en 2013, en su estudio observacional de 127 casos en varias unidades de cuidados intensivos de Grecia, encontraron en su modelo logístico, que la edad menor de 55 años, la ausencia de inmunosupresión y el tratamiento con colistina, se asociaban a menor mortalidad (Capone 2012). Como cabría esperar, las localizaciones con peor pronóstico en pacientes infectados por *K. pneumoniae* en UCI fueron las bacteriemias y las neumonías. Asimismo, los pacientes de edad más avanzada tuvieron mayor mortalidad. Las diferencias entre los estudios podrían ser debidas tanto a la heterogeneidad de los pacientes incluidos como a la limitada potencia derivada de su escaso tamaño muestral.

El resto de estudios publicados analizan los factores predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados en diferentes servicios, habiendo estado una porcentaje variable de estos pacientes ingresados en unidades



cuidados intensivos.

Falagas en su revisión (Falagas 2014), identificó la presencia de comorbilidad previas, así como la gravedad del paciente como predictores independientes de mortalidad. Asimismo también destacó la resistencia a carbapenemas como otro de los principales factores pronósticos de mortalidad. Schwaber (Schwaber 2008), del mismo modo, al igual que en el trabajo que presentamos, observó que comparando tanto con pacientes infectados por KPSC como por otras especies bacterianas y ajustando por índice de McCabe, la infección por KPRC era un factor predictor independiente de mortalidad. En su estudio, también encontró una asociación significativa entre ventilación mecánica y las neoplasias malignas, pero únicamente al comparar con la cohorte de infectados por KPSC. En el estudio de Zarkotou (Zarkotou 2011), en pacientes con bacteriemia por KPRC (con un 72 % de sus pacientes que provenían de la UCI) observaron como factores pronósticos independientes de mortalidad, la edad avanzada y un mayor índice APACHE II en el momento de la infección. Mientras que la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado se asociaba a una mejor supervivencia. Qureshi (Qureshi 2012), sin embargo no encontró en el



análisis multivariante ningún factor pronóstico independiente asociado a la mortalidad en una población parecida (70 % pacientes provenían de la UCI), aunque si observó que el tratamiento combinado con dos o más fármacos era un factor predictor independiente de supervivencia. Una observación relevante de este estudio fue que la neumonía por KPRC asociaba una mayor mortalidad aunque no fue un factor pronóstico independiente. Este resultado se contrapone al de nuestro estudio, en el que encontramos que la neumonía sigue siendo un factor pronóstico independiente tras el ajuste por Charlson y APACHE II. Tumbarello (Tumbarello 2007) en su estudio multicéntrico de bacteriemias por KPRC también puso de manifiesto que una alta puntuación en la escala APACHE III, así como la presencia de shock séptico y el inicio de un tratamiento antibiótico inadecuado, eran factores independientes de mortalidad. El tratamiento dirigido con tigeciclina, colistina y meropenem se asociaba a menor mortalidad. Los resultados de Nguyen (Nguyen 2010), concuerdan con los de estudios anteriores. Puso de manifiesto que una puntuación en el APACHE II modificado elevada se asociaba a una mayor mortalidad. Finalmente, Patel (Patel 2008), concluye, al igual que en este trabajo, que la infección por KPRC, así como la presencia de enfermedad



cardiovascular, enfermedad hepática y la estancia en UCI, se asociaban de manera independiente con la mortalidad, aunque en este estudio no se realizó un ajuste por factores de gravedad y existía la posibilidad de que los pacientes que fallecieron tuvieran un peor pronóstico relacionado en mayor medida con su estado clínico mas que con la infección por *Klebsiella* resistente. Vardakas (Vardakas 2012) en su revisión de la mortalidad por infecciones por KPRC observó que la gravedad de la infección y la patología subyacente eran los factores pronósticos más importantes de mortalidad junto con la infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemas, el tratamiento antibiótico inapropiado y la edad avanzada.

Por lo que podemos concluir que tanto la infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemas como la gravedad del pacientes son los factores que más condicionan la mortalidad en este grupo de pacientes.



6.5 PROLONGACIÓN DE LA ESTANCIA EN UCI Y DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA.

6.5.1 ESTANCIA EN UCI EN PACIENTES INFECTADOS.

No son muchos los estudios descritos en la literatura que analicen la estancia total hospitalaria y en UCI, y menos aun el efecto de la infección sobre las mismas. Respecto a pacientes en unidades de cuidados intensivos, hay dos estudios que evalúan la estancia total en UCI.

Gregory (Gregory 2010), realizó uno de los pocos estudios que incluían un conjunto de pacientes ingresados tanto de UCI como en salas convencionales. En su estudio de 26 pacientes con infección o colonización por KPRC, 16 pacientes estuvieron en unidades de cuidados intensivos médicas y quirúrgicas, observó una estancia total en UCI claramente inferior (mediana de 9 días, rango 0 - 95 días) a los observados en nuestro estudio cuya mediana en los pacientes con infección por KPRC era mayor, de 44 días (rango 29 - 67 días). Esta diferencia de estancia puede ser explicada por varias causas. La principal de ellas es que estos autores no solo incluyeron



pacientes con infección sino también pacientes colonizados por KPRC que no llegaron a desarrollar infección clínica. Además, la mayor parte de las infecciones que incluyeron eran infecciones del tracto urinario, y por tanto menos graves y con una estancia post-infección presumiblemente más corta.

Otro autor (Shilo 2013) comparó a 135 pacientes con bacteriuria por KPRC (casos) frente a 127 pacientes con bacteriuria por KPSC productor de BLEE (grupo de control). De todos estos pacientes solo el 19 % fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos. Observó que la duración de la estancia media en UCI no era mayor en los casos que en los controles (13 ± 12 días vs 17 ± 14 días; $p = 0,39$). Esta duración de estancia en UCI es también, sensiblemente inferior a la de nuestro estudio (mediana de 44 días, rango 29 - 67 días) . Esto puede ser debido tanto a la menor gravedad que comportan las bacteriurias (solo un 3 % de estos pacientes desarrollaron bacteriemia) como a la escasa proporción de pacientes que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos.



6.5.2 ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL EN PACIENTES INFECTADOS.

La mayoría de los estudios de la literatura evalúan la estancia hospitalaria total en pacientes infectados por *K. pneumoniae* sin considerar el efecto de la infección sobre la estancia.

Asimismo, como hemos señalado anteriormente, existen muy pocos estudios cuyo grupo comparador sea de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. La mayor parte de ellos incluyen a pacientes ingresados en cualquier otro departamento hospitalario. En ellos la mediana de la estancia hospitalaria variaba entre 13 y 89 días.

Souli (Souli 2010), comparó a pacientes de UCI infectados o colonizados por KPRC frente al resto de pacientes hospitalizados con infección/colonización por KPRC y observó una estancia media hospitalaria total de 89 días en el grupo de los pacientes de la UCI. Esta estancia fue similar a la de nuestros pacientes (mediana de estancia hospitalaria total de 75 días, rango 44 - 108 días).



Respecto al resto de estudios que han evaluado la estancia hospitalaria total, lo hacen en pacientes que han estado tanto en unidades de cuidados intensivos o solo hospitalizados, por lo que los grupos de comparación ya no son tan homogéneos. En estos casos vemos que la estancia hospitalaria total difiere algo más respecto a la de nuestro estudio.

Borer (Borer 2012), en su estudio de 464 pacientes colonizados frente a 42 infectados por KPRC en donde predominaban, por orden de frecuencia las infecciones urinarias, las neumonía por ventilación mecánica y las bacteriemias, observó que la mediana de estancia hospitalaria total en el grupo de los infectados era de 31,5 días (rango 3 - 112 días) y significativamente superior a la de los pacientes colonizados ($p < 0,001$). Comparando estos datos con nuestro estudio, la mediana de estancia hospitalaria total es sensiblemente mayor en nuestro estudio (75 días). Esto puede deberse probablemente a que nuestros pacientes eran exclusivamente de UCI, pacientes mucho más graves y con mayor comorbilidad que los descritos por Borer 2012.

Nguyen (Nguyen 2010) en su cohorte de 48 pacientes con bacteriemia



por KPRC describe una mediana de estancia hospitalaria total de 50 días (rango 0 – 211 días). La mitad de estos pacientes estuvieron en la UCI, recibieron ventilación mecánica y la mortalidad encontrada al final de la hospitalización fue de un 60 %. Esta menor estancia que la encontrada en nuestro estudio pero mayor que en el estudio de Borer (Borer 2012) puede ser justificada por la gravedad de los pacientes y la elevada mortalidad.

Gregory (Gregory 2010), en su estudio, también analizó la mediana de la estancia hospitalaria total que fue de 30 días (rango 7 - 131 días) para los pacientes infectados por KPRC que comparado con los controles si se observaba una prolongación de la estancia, mediana 10 días (rango 8 – 26 días), que sí era significativa pero no ajustada por potenciales factores de confusión. En este estudio la mayor parte de los pacientes tenían infecciones del tracto urinario y muchos de ellos solo estaban colonizados. Sin embargo, los autores no diferencian que parte de la prolongación de la estancia fue debida a la infección.

En el estudio de Shilo (Shilo 2013) en el que incluyeron 135 pacientes con bacteriuria por KPRC frente a 127 pacientes con bacteriuria por KPSC



productor de BLEE, se puso de manifiesto que los casos tenían una mayor estancia media hospitalaria que los controles (28 ± 33 días vs 22 ± 28 días; $p = 0,037$). La estancia fue menor que la observada en nuestro trabajo fundamentalmente por la menor gravedad de la infección, aunque en la publicación no se especifica cual es la duración de la estancia relacionada directamente con la infección.

Paño-Pardo (Paño-Pardo 2013) en su estudio descriptivo de 62 pacientes con infección por KPRC OXA-48, en pacientes hospitalizados se puede hacer una estimación de la estancia total teniendo en cuenta que la duración media de la estancia hasta la adquisición de la bacteria en los pacientes infectados fue de 33 días y la estancia postinfección fue de 15 días, por lo que se puede estimar una mediana de estancia hospitalaria total de 48 días. Esta menor estancia es probable que esté condicionada por la menor gravedad de los casos, dado que la mayoría de los casos correspondían a pacientes con infecciones del tracto urinario e infecciones de la herida quirúrgica y la mediana del índice de Pitt en el momento de la presentación de la infección era de 1.



Kwak (Kwak 2005) comparó 30 casos de pacientes infectados por KPRC frente a 120 controles sin infección por KPRC. En este estudio las infecciones de los pacientes presentaban una gravedad leve (mediana de puntuación de índice de Pitt en el momento de la infección de 1) e incluyeron un número elevado de infecciones del tracto urinario e infecciones de la herida quirúrgica. Observaron que la estancia hospitalaria total fue mayor en los casos (80 días) que en los controles (44 días; $p = 0,001$), sin embargo al ajustar por factores de confusión esta diferencia perdió su significación estadística.

6.6 EFECTOS DE LA INFECCIÓN: SOBRE LA ESTANCIA EN UCI Y ESTANCIA HOSPITALARIA.

En la literatura no son muchos los estudios que han evaluado el efecto de la infección por *K. pneumoniae* sobre la estancia, tanto hospitalaria como en UCI. Además, la metodología de estudio ha sido muy diferente en los estudios revisados. En algunos trabajos no se estableció un grupo de comparación, o utilizaron como comparación a pacientes colonizados o no



infectados (Paño –Pardo 2013). Muchos estudios carecen de ajuste por factores pronósticos de alargamiento de estancia o por mortalidad.

6.6.1 ESTANCIA EN UCI ATRIBUIBLE A LA INFECCION.

Apenas hay estudios que hayan analizado el efecto de la infección por *K. pneumoniae* sobre la estancia en pacientes en unidades de cuidados intensivos; por el reducido número de estudios basados exclusivamente en paciente críticos y porque ninguno de ellos ha estudiado el efecto de la infección sobre la estancia. El estudio de Gregory (Gregory 2010) es el único disponible en la literatura que ha evaluado la estancia en UCI tras el aislamiento de KPRC. En este estudio de 26 pacientes no todos los pacientes estaban infectados por KPRC (19 de 26 pacientes), y no todos habían ingresado en la unidad de cuidados intensivos (16 de 26 pacientes). La mayor parte de infecciones se localizaban en el del tracto urinario (32 %), torrente sanguíneo (26 %) y herida quirúrgica (21 %). De este grupo, observaron que la media de estancia en UCI después del aislamiento de KPRC fue de 8,7 días para KPRC y de 4 días para KPSC ($p= 0,27$), y esta diferencia no difería de manera significativa en el grupo de los



infectados/colonizados por KPRC frente a los controles KPSC.

Uno de los aspectos novedosos de nuestro estudio, es que es el primero que evalúa este efecto de la prolongación de la estancia en pacientes de UCI, ajustando por factores de confusión. Este trabajo ha puesto de manifiesto que la infección por KPRC produce una prolongación de estancia estimada en 8 días lo que supone un incremento en los costes de hospitalización muy importante.

6.6.2 ESTANCIA HOSPITALARIA ATRIBUIBLE A LA INFECCION.

Respecto a la estancia hospitalaria atribuible a la infección, están disponibles algunos estudios que evalúan el efecto de la infección por KPRC sobre la estancia hospitalaria total. Este incremento en la estancia se ha estimado entre 19 y 80 días.

Navarro-San Francisco (Navarro-San Francisco 2013) en su cohorte de 40 pacientes, que analizó casos de bacteriemia por *K. pneumoniae*-OXA 48,



se observa una mediana de estancia hospitalaria después del desarrollo de la infección de 19 días. Esta cifra ha sido de las más bajas descritas en la literatura, y quizás haya sido debido a la acusada gravedad de los pacientes incluidos en su estudio y a la alta tasa de mortalidad observada (mortalidad cruda intrahospitalaria de 65 %, mortalidad cruda a los 30 días de 50 %).

Gregory (Gregory 2010), en su estudio de 26 casos infectados y colonizados por KPRC, observo que la media de estancia hospitalaria después del aislamiento de KPRC era de 17,2 días en pacientes con infección por KPRC frente a los 13,6 días de estancia para los pacientes en infecciones debidas a KPSC, sin alcanzar significación estadística ($p = 0,29$).

Shilo 2013 en su grupo de pacientes observo que el número de días de hospitalización desde el cultivo positivo hasta el alta o muerte, no era significativamente diferente para los pacientes con bacteriuria por KPRC frente a los que tenían bacteriuria por KPSC productor de BLEE.

Paño-Pardo en su estudio descriptivo, encontró una mediana de estancia hospitalaria tras el aislamiento de *K. pneumoniae*-OXA 48 de 15



días (rango entre 0 – 140 días) en los pacientes infectados.

En el presente estudio no se ha observado que la infección por KPRC prolongara la estancia hospitalaria total. Ni en el modelo univariante ni tampoco en el análisis multivariante ajustado por factores de gravedad como el APACHE II, el Charlson y potenciales factores de confusión, como es el tratamiento antibiótico a las 72 horas. Este resultado es similar al de otras series previas (Gregory 2010 y Shilo 2013). Debido a que los pacientes incluidos en el estudio estaban ingresados en UCI con patologías graves y estancias hospitalarias totales prolongadas, es probable que nuestro estudio no posea potencia suficiente para identificar incrementos de estancia hospitalaria atribuible a la infección inferiores a la semana.



6.7 EFECTOS DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO SOBRE LA MORTALIDAD Y LA ESTANCIA POSTINFECCIÓN.

En la literatura se han comunicado diferentes pautas de regímenes antibióticos, su empleo en monoterapia o en tratamientos combinados y su efecto sobre la mortalidad. Sin embargo son pocos los estudios que hayan evaluado el efecto del inicio de una terapia empírica inadecuada sobre la mortalidad, y ninguno ha evaluado su efecto sobre la estancia postinfección.

En nuestro trabajo no hemos visto diferencias de mortalidad significativas en cuanto al acertar en el tratamiento empírico inicial en ambos grupos de pacientes. En el análisis multivariante, ajustando por Charlson, APACHE II y neumonía, tampoco observamos diferencias en la mortalidad.

Es importante diferenciar que varios estudios sí que observan el efecto sobre la mortalidad, pero tras el uso de un tratamiento antibiótico definitivo apropiado. Konstatinos (Konstatinos 2012) en su revisión sobre factores



predictores de mortalidad en bacilos gramnegativos multirresistentes (donde solo hay un estudio de KPRC), observan que el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico definitivo apropiado en mas de 72 horas se comporta como un factor predictor de mortalidad.

El efecto del tratamiento inadecuado definitivo que encontramos en la literatura no es homogéneo. Algunos autores si encontraron que el tratamiento antibiótico adecuado se asociaba a una mayor supervivencia (Zarkout 2011, Tumbarello 2007). En el estudio de Tumbarello (Tumbarello 2007) de 125 pacientes con bacteriemias, con un 43,5 % de estancia en UCI, observó que usar un tratamiento inadecuado definitivo era un factor pronóstico de mortalidad para la infección por KPRC. Zarkout (Zarkout 2011), en su trabajo de 53 pacientes con infecciones por KPRC en el que predominaban bacteriemias frente a otras localizaciones, con una población con una discreta estancia en UCI mayor (71,6 %), observó que ajustando por APACHE II en el momento de la infección y por edad, el tratamiento inadecuado definitivo era también predictor de mortalidad. Sin embargo, ajustando por más potenciales factores de confusión como eran APACHE II en el momento de la infección edad, sepsis grave, shock séptico y



procedimientos terapéuticos, el tratamiento definitivo inadecuado ya no era significativo.

Existen otros autores que en sus trabajos no han podido demostrar diferencias en la mortalidad (Correa 2013, Qureshi 2012, Daikos 2012, Mouloudi 2010, Patel 2008). Para estos últimos autores el recibir un tratamiento empírico antibiótico inicial adecuado o un tratamiento antibiótico definitivo adecuado no mejoraba la supervivencia.

En nuestro análisis multivariante cuando ajustamos por predictores importantes de mortalidad tales como el APACHE II previo a la infección y la neumonía encontramos que son estos factores los más importantes predictores de mortalidad. De nuestro estudio se desprende que si el paciente estando previamente muy grave (APACHE elevado) desarrolla neumonía por KPRC, el acertar con el tratamiento empírico adecuado en las primeras 72 horas no les va a mejorar el pronóstico. Sería necesario estudiar un grupo mucho más numeroso de pacientes para ver cuál es el efecto del tratamiento empírico inadecuado sobre la mortalidad para las diferentes localizaciones de la infección.



En cuanto al efecto del tratamiento empírico inadecuado sobre la prolongación de la estancia después de la infección, no hemos encontrado que afecte significativamente a ambas estancias, pues son otros los principales predictores de prolongación de la estancia.



7. LIMITACIONES



Entre las limitaciones de nuestro estudio, se encuentran que los pacientes incluidos no constituyen un grupo homogéneo en cuanto al tipo de infección que presentaron (se incluyeron bacteriemias, neumonías, ITU...). Por tanto, la mortalidad, la estancia o la efectividad del tratamiento pudiera depender no únicamente de la resistencia antimicrobiana del microorganismo sino también de la gravedad de la infección. Dado que las bacteriemias o las neumonías tienen un peor pronóstico que las infecciones del tracto urinario o que el de otras infecciones más superficiales, la inclusión de pacientes con cualquier infección clínica podría estar sesgando los resultados del efecto de la infección. A pesar de esto, dado que se incluyeron todas las infecciones clínicas en pacientes de UCI durante un periodo suficientemente largo, es probable que el tipo de infecciones recogidas representen el espectro de las infecciones por *K. pneumoniae* en las UCIs.

Asimismo, aunque nuestro estudio incluye un tamaño de pacientes de los más grandes publicados, podría carecer de la suficiente potencia estadística para el análisis multivariante de alguno de los objetivos propuestos, especialmente para la evaluación del tratamiento empírico



adecuado en los pacientes infectados por KPRC.

Sería interesante para futuros trabajos, el poder establecer si el tipo de carbapenemasa responsable de la resistencia a los carbapenemas tiene relación tanto con el efecto de la infección, como con los factores de riesgo de colonizarse o infectarse. Para ello sería necesario realizar estudios multicéntricos, donde la diversidad de carbapenemasas fuera superior a la de nuestro estudio donde prácticamente se identificó carbapenemasa tipo VIM.



8. CONCLUSIONES



1. La infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas se asoció con una mortalidad ajustada superior a la de las infecciones por la cepa sensible (Odds ratio 2,5)

2. Los principales factores pronósticos de mortalidad para los pacientes infectados por KPRC fueron la presencia de complicaciones cardiovasculares previas a la aparición de la infección por KPRC y el desarrollo de neumonía.

3. La infección por las cepas resistentes a carbapenemas fue responsable del 60% de los fallecimientos de los pacientes infectados por KPRC.

4. Los principales factores de riesgo extrínsecos independientes de adquirir KPRC en la UCI fueron recibir nutrición parenteral y traqueotomía.

5. El tratamiento antibiótico con quinolonas,



piperacilina/tazobactam y linezolid se asoció a un mayor riesgo de adquirir KPRC en UCI.

6. Los principales factores de riesgo extrínsecos independientes para infectarse por KPRC en la UCI fueron recibir nutrición parenteral y traqueotomía.

7. Los antibióticos que se asociaron a un mayor riesgo de infectarse por KPRC en UCI fueron quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y linezolid.

8. El tratamiento empírico adecuado de los pacientes infectados por KPRC no se asoció una menor mortalidad.

9. La infección por KPRC aumentó la estancia post-infección en UCI de los pacientes infectados un promedio de 8 días; sin embargo no modificó la estancia post-infección hospitalaria total.

10. La estancia post-infección hospitalaria y en UCI, no se vio modificada por un tratamiento antibiótico empírico inadecuado.



9. BIBLIOGRAFÍA



Adler A, Shklyar M, Schwaber MJ et al. Introduction of OXA-48-producing enterobacteriaceae to Israeli hospitals by medical tourism. *J Antimicrob Chemother* 2011 Dec;66:2763–2766.

Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2012 May;18(5):439-48.

Ben-David D, Kordevani R, Keller N et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jan;18(1):54-60.

Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Am. J. Infect. Control* 2012 Jun;40(5):421–425

Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp*



Epidemiol. 2009 Oct;30(10):972-6

Bradford PA, Bratu S, Urban C *et al.* Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin. Infect. Dis* 2004 Jul 1;39(1):55–60

Bratu S, Tolaney P, Karumudi U *et al.* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jul;56(1):128-32.

Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, Quale J. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 27;165(12):1430-5

Capone A, Giannella M, Fortini D *et al.* High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts



for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jan;19(1):E23-30

Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):102-11

Carpenter JL. *Klebsiella* pulmonary infections: occurrence at one medical center and review. *Rev. Infect. Dis* 1990 Jul-Aug 12(4):672-682

Carrër A, Poirel L, Eraksoy H et al. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob. Agents Chemother* 2008 Aug;52(8):2950-2954

Carrër A, Poirel L, Yilmaz M et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob. Agents Chemother* 2010 Mar;54(3):1369-1373

Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Method for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5 and international supplement M100-S10. 2006.



Cobo J, Morosini MI, Pintado V et al. Use of tigecycline for the treatment of prolonged bacteremia due to a multiresistant VIM-1 and SHV-12 beta--lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clone. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Mar;60(3):319-22

Córdova E, Lespada MI, Gómez N et al. Clinical and epidemiological study of an outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in Buenos Aires, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Aug;30(7):376-9

Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect. Dis* 2011 May;11(5):381-393

Correa L, Martino MD, Siqueira I et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 11;13:80

Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*



2009 May;53(5):1868-73

Daikos G, Skiada A, Pavleas J et al. Serum bactericidal activity of three different dosing regimens of colistin with implications for optimum clinical use. *J Chemother* 2010 Jun;22:175–178

Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect*. 2011 Aug;17(8):1135-41

Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouvelekis LS. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Dec;10(12):1393-404.

Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, predisposing factors and associated mortality in a tertiary-care hospital in Colombia. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Apr;29(2):175-82

Eveillard M, Quenon JL, Rufat P et al. Association between hospital-acquired infections and patients' transfers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001



Nov;22(11):693-6.

Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Nov;60(5):1124-30.

Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008 Apr 1;46:1069–1077

Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010 Feb;35:194–199

Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jul;20(7):1170-5.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al. CDC definitions for nosocomial



infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988 Jun;16(3):128-40.

Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, et al. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Dec;30(12):1180-5

Gómez Rueda, -Zuleta Tobón JJ. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-case-control study. *Colomb Med (Cali)*. 2014 Jun 30;45(2):54-60.

Greenwood D, O'Grady F, Resistance categories of enterobacteria to beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1975 Sept;132(3):233-40

Gregory CJ, Llata E, Stine N et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):476-84

Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 1;53(1):60-7



Hamilton KW, Bilker WB, Lautenbach E. Controlling for severity of illness in assessment of the association between antimicrobial-resistant infection and mortality: impact of calculation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores at different time points. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 Jul;28(7):832-6

Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Respir Care*. 2004 Aug;49(8):926-39

Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jun;65(6):1119-25

Hombach M, Wolfensberger A, Kuster SP et al. Influence of clinical breakpoint changes from CLSI 2009 to EUCAST 2011 antimicrobial susceptibility testing guidelines on multidrug resistance rates of Gram-



negative rods. *J Clin Microbiol*. 2013 Jul;51(7):2385-7

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32

Huang SR, Liu MF, Lin CF, Shi ZY. Molecular surveillance and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Jun;47(3):187-96

Hussein K, Sprecher H, Mashiach T et al. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Jul;30(7):666-71

Hyle EP, Ferraro MJ, Silver M, et al. Ertapenem-resistant Enterobacteriaceae: risk factors for acquisition and outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Dec;31(12):1242-9

Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*. 2005 Jan;352(4):380-91



Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF et al. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: a case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control*. 2005 Aug;33(6):326-32.

Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Feb;20(2):117-23.

Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237-48.

Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010 Sept;10(9):597-602

Kwak YG, Choi SH, Choo EJ, Chung JW et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients.



Microb Drug Resist. 2005 Summer;11(2):165-9

Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect.* 2003 Jan;53(1):39-45

Livermore DM, Warner M, Mushtaq S et al. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2011 May;37:415-419

Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). *J Infect.* 2009 Mar;58(3):213-9.

Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition. 2009.

Mathers AJ, Cox H, Bonatti B et al. Fatal cross infection by carbapenem-resistant *Klebsiella* in two liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009



Jun;11:257-265

Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A et al. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 Dec;31(12):1250-6

Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep;13(9):785-96.

Navarro F, Calvo J, Cantón R et al. Detection of resistance phenotypes in gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Aug-Sep;29(7):524-34

Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect* 2013 Feb;19(2):72-9



Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010 Jun;67(2):180-4

Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009 Apr;Dis.9(4):228-236

Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol. Med* 2012 May;18(5):263-272

Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jan;68(1):89-96.

Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008



Dec;29(12):1099-106

Patterson JE. Multidrug-resistant gram-negative pathogens: multiple approaches and measures for prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 Sep;27(9):889-92

Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin. Microbiol* 1998 Oct;Rev.11(4):589–603

Pultz NJ, Stiefel U, Donskey CJ. Effects of daptomycin, linezolid, and vancomycin on establishment of intestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Aug;49(8):3513-6

Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012



Apr;56(4):2108-13

Rihani DS, Wallace MR, Sieger BE et al. Over-treatment of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Scand J Infect Dis* 2012 May;44(5):325-9

Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clin Infect Dis* 2001 Jul;53:49-56

Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 4;136(11):834-44.

Sánchez-Romero I¹, Asensio A, Oteo J et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jan;56(1):420-7.

Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-



producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jan;56(1):420-7.

Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. pneumoniae in intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar;56(5):697-700.

Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am. J. Med* 1991 Sept;91(3B):72S-75S

Schechner V, Kotlovsky T, Kasma M et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect* 2013 May;19(5):451-6

Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents*



Chemother 2008 Mar;52:1028–1033

Shilo S, Assous MV, Lachish T et al. Risk factors for bacteriuria with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its impact on mortality: a case-control study. *Infection*. 2013 Apr;41(2):503-9

Smith Moland E, Hanson ND, Herrera VL et al. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing beta-lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Mar;51(3):711-4

Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, Vourli S, Zerva L, Armaganidis A et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010 Feb;50(3):364-73

Stavri M, Piddock LJ, Gibbons S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Jun;59(6):1247-60

Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL et al. Multidrug-resistant



Acinetobacter infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007 Jan;13(1):97-103

Thom KA, Shardell MD, Osih RB et al. Controlling for severity of illness in outcome studies involving infectious diseases: impact of measurement at different time points. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 Nov;29(11):1048-53.

Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, Citton R, D'Inzeo T, Fadda G, Cauda R, Spanu T. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jun;51(6):1987-94.

Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA, Falagas ME. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? *J Infect.* 2013 May;66(5):401-14.



Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011 Dec;17(12):1798-803

Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect*. 2010 Apr;74(4):344-9

Woodford N, Tierno PM Jr, Young K et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Dec;48(12):4793-9

Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *South Med J*. 2011 Feb;104(2):106-10



Factores de riesgo y efectos de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes de cuidados intensivos

Universidad Autónoma de Madrid

Cristina Minguito Parra

2014
